

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**DESARROLLO, EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE DOS
SUSPENSIONES ORALES DE CITRATO DE SILDENAFIL PARA USO
PEDIÁTRICO EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR**

POR

TERESA DE JESÚS VILLANUEVA RAMÍREZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN FARMACIA**

JULIO, 2019

**DESARROLLO, EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE DOS
SUSPENSIONES ORALES DE CITRATO DE SILDENAFIL PARA
USO PEDIÁTRICO EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN
PULMONAR**

Aprobación de la Tesis:

DRA. SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ
Presidente

DRA. IVONNE ANTONIETA CAMACHO MORA
Secretario

DRA. MONICA AZUCENA RAMÍREZ CABRERA
Vocal

DRA. MA. ARACELI HERNÁNDEZ RAMÍREZ
Sub-Directora de Posgrado

**DESARROLLO, EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE DOS SUSPENSIONES
ORALES DE CITRATO DE SILDENAFIL PARA USO PEDIÁTRICO EN EL
TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Revisión de Tesis

DRA. SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ
Director de Tesis

DRA. PATRICIA GONZÁLEZ BARRANCO
Co Director

MC. LILIANA RIVERA ESPINOZA
Co Director externo

DRA. IVONNE ANTONIETA CAMACHO MORA
Comité tutorial

DRA. MÓNICA AZUCENA RAMÍREZ CABRERA
Comité tutorial

DRA. MYRNA LAURA YEVERINO GUTIÉRREZ
Comité tutorial

RESUMEN

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, hermanos y a Julio Trejo les agradezco su paciencia y comprensión en cada momento que los necesité, ya que son ellos quienes me brindan esas palabras de apoyo cuando las necesito y me motivan a seguir adelante siempre.

Agradezco a la Dra. Sandra L. Gracia Vásquez, directora de tesis; así como a la Dra. Patricia González Barranco, codirectora de tesis, por su guía, apoyo, consejos y enseñanzas durante la realización de este proyecto.

De igual manera, quiero mostrar mi agradecimiento a la Dra. Ivonne Camacho Mora, Dra. Mónica Ramírez Cabrera y a la Dra. Myrna Yeverino Gutiérrez, miembros de mi comité tutorial, por su apoyo y consejos que me ayudaron a crecer profesionalmente y por todos sus comentarios y sugerencias que enriquecieron este proyecto. También agradezco a todos mis profesores del posgrado por todas sus enseñanzas y consejos a lo largo del camino.

De manera muy especial quiero agradecer a la MC. Liliana Rivera Espinoza, co-director externo, por todo su valioso tiempo, apoyo, enseñanzas y consejos, así como la oportunidad de recibirme en el Instituto Nacional de Pediatría.

Personas muy importantes para mí, y que fueron de gran apoyo en mis actividades y con quienes estoy profundamente agradecida son mis auxiliares, Edgar Moreno, Karen Pulido, Marco Guevara, Meli Lara, Mario González, Jahaziel Pérez, Vale Menchaca y Johanna González, sepan chicos que valoro mucho su tiempo, compañía y trabajo.

A mis amigos y gran apoyo moral, Diana Romero, Karla Santamaría, Yuridia Torres, Eduardo López, Mariana Romero y Felipe Natarén, les agradezco su compañía, comprensión y todas esas palabras de entusiasmo.

Agradezco a la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL por aceptarme en la Maestría en Ciencias con orientación en Farmacia y por el apoyo económico para la realización de este proyecto.

Agradezco a Laboratorios ULTRA S.A. de C.V. por proporcionar el citrato de sildenafil y las tabletas comerciales para la realización de las suspensiones orales de esta investigación.

Gracias!!

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
INTRODUCCIÓN	1
1.1 Cardiopatías congénitas	1
1.2 Hipertensión pulmonar	3
1.2.1 Tratamiento para hipertensión pulmonar	7
1.2.1.1 Prostacliclina y sus análogos	8
1.2.1.2 Antagonistas del receptor de endotelina	9
1.2.1.3 Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE5)	11
1.3 Elaboración de fórmulas extemporáneas	17
1.3.1 Formulaciones extemporáneas sólidas: cápsulas	19

1.3.2 Formulaciones extemporáneas líquidas: suspensiones	19
1.3.2.1 Propiedades físicas de suspensiones	20
1.3.2.2 Formulación de suspensiones.....	21
1.3.2.3 Control de calidad de suspensiones	27
1.5 Antecedentes	30
1.6 Justificación.....	34
1.7 Hipótesis.....	35
1.8 Objetivos	35
1.8.1 Objetivo general	35
1.8.2 Objetivos específicos	35
MATERIALES Y MÉTODOS	37
2.1 Materiales	37
2.1.1 Material de trabajo	37
2.1.2 Equipos.....	38
2.1.3 Materias primas.....	38
2.2 Métodos.....	40
2.2.1 Elaboración de la suspensión	40

2.2.1.1 Elaboración de vehículo para suspensión base	40
2.2.1.2 Suspensiones de sildenafil de 2.5 mg/mL	41
2.2.1.3 Almacenamiento	42
2.2.2 Evaluación fisicoquímica	43
2.2.2.1 Determinación de pH	43
2.2.2.2 Cuantificación de sildenafil en suspensiones	43
2.2.2.3 Evaluación microbiológica.....	45
2.2.2.4 Viscosidad	45
2.2.3 Disposición de los residuos generados.....	46
RESULTADOS	47
3.1 Formulación de vehículo base.....	47
3.2 Formulación de suspensiones de sildenafil	48
3.3 Evaluación de pH	51
3.4 Evaluación de la viscosidad	52
3.5 Cuantificación de sildenafil	53
3.6 Evaluación microbiológica	57

DISCUSIÓN de resultados	60
4.1 Formulación del vehículo base.....	60
4.2 Formulación de suspensión de sildenafil	61
4.3 Evaluación de pH	63
4.4 Evaluación de viscosidad	63
4.6 Cuantificación de sildenafil en suspensiones	66
4.7 Evaluación microbiológica	71
CONCLUSIONES	72
REFERENCIAS.....	76

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Comunicación interventricular.....	2
Figura 2. Avance en el tratamiento de Hipertensión Pulmonar a través del tiempo.....	7
Figura 3. Mecanismo de acción de inhibidores de PDE5.....	11
Figura 4. Estructura química de sildenafil y su principal metabolito.....	15
Figura 5. Sistema floculado y sistema desfloculado.....	23
Figura 6. Suspensión base 10.....	49
Figura 7. Suspensión 2.5 mg mg/mL de citrato de sildenafil en polvo en suspensión base 10.....	50
Figura 8. Suspensión 2.5 mg mg/mL de citrato de sildenafil a partir de tabletas con recubierta azul en suspensión base 10.....	50

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Cardiopatías más comunes con alteración cardiaca	3
Tabla 2. OMS. Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar	6
Tabla 3. Presentaciones e indicación terapéutica de sildenafil en México	14
Tabla 4. Algunos medicamentos que no se encuentran en presentación pediátrica	18
Tabla 5. Composición de vehículos base elaborados	47
Tabla 6. Resultados de incorporación de principio activo a SB9 y SB10.....	48
Tabla 7. Evaluación de pH.....	51
Tabla 8. Evaluación de viscosidad.....	52
Tabla 9. Cuantificación de sildenafil en suspensiones almacenadas en refrigeración....	54
Tabla 10. Cuantificación de sildenafil en suspensiones almacenadas a temperatura ambiente.....	55
Tabla 11. Cuantificación de sildenafil en suspensiones almacenadas en frasco abierto..	56
Tabla 12. Evaluación microbiológica: bacterias mesofílicas aerobias.....	57
Tabla 13. Evaluación microbiológica: hongos y levaduras	58
Tabla 14. Evaluación microbiológica en suspensiones con frascos abiertos	59

ABREVIATURAS

Abs	Absorbancia
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
CC	Cardiopatía congénita
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Comunicación interventricular
COFEPRIS	Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios
Conc	Concentración
cPs	Centipoises
cSt	Centistokes

CYP2C9 Citocromo P450 isoenzima 2C9

CYP3A4 Citocromo P450 isoenzima 3A4

EMA Agencia Europea de Medicamento

EUA Estados Unidos de América

ET-1 Endotelina 1

ET_A Receptor con respuesta presora prolongada a la endotelina

ET_B Receptor con respuesta depresora transitoria inicial a la endotelina

FDA Administración de Medicamentos y Alimentos

GMP Monofosfato de guanosina

GMPc Monofosfato de guanosina cíclico

HLB Balance hidrofílico lipofílico

HP Hipertensión pulmonar

HPPRN Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido

kg Kilogramo

L Litro

mg Miligramo

mg/kg Miligramo por kilogramo

mg/kg/dosis Miligramo por kilogramo por dosis

mg/mL Miligramo por mililitro

min Minuto

mL Mililitro

mmHg Milímetro de mercurio

NDMS N-desmetilsildenafil

ng Nanogramo

ng/kg/min Nanogramo por kilogramo por minuto

ng/mL Nanogramo por mililitro

NO Óxido nítrico

OMS Organización Mundial de la Salud

PDA Ducto arterioso persistente

PDE Fosfodiesterasa

PDE1 Fosfodiesterasa 1

PDE5 Fosfodiesterasa 5

PDE6 Fosfodiesterasa 6

PDE11 Fosfodiesterasa 11

SB Suspensión base

SC Subcutánea

SD Síndrome Down

SIL Sildenafil

TF Tetralogía de Fallot

$t_{1/2}$ Tiempo de vida media

VO Vía oral

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas (CC) son alteraciones estructurales del corazón o de los grandes vasos que tienen o presentan el riesgo de un compromiso funcional. Se estima que un 2-4% de los recién nacidos presentan malformaciones congénitas, de éstas, las cardiopatías son las más frecuentes y suponen un 30% de todas ellas. La incidencia de las CC es de 4 a 12 por cada 1000 nacidos vivos (*Viñals et al., 2002; Madrid et al., 2013; Pérez-Lescure et al., 2017*).

La comunicación interventricular (CIV) es la CC que se presenta con mayor frecuencia a temprana edad hasta en un 50%, seguida por la comunicación interauricular (CIA), estenosis pulmonar, entre otros (*Viñals et al., 2002; Marín-García, 2009; Madrid et al., 2013; Pérez-Lescure et al., 2017*).

La CIV corresponde al 20-25% de las CC con una incidencia de 25 a 50 por cada 1000 nacidos vivos. En este caso la lesión se produce en el tabique interventricular permitiendo la comunicación entre los dos ventrículos (Figura 1). Se produce un cortocircuito de izquierda a derecha permitiendo una comunicación entre la circulación pulmonar y la sistémica, en una CIV amplia puede haber de 3 a 4 veces más flujo y el aumento de las presiones pulmonares no siempre se debe al aumento de la resistencia vascular, sino a este flujo y transmisión directa de presiones ventriculares izquierdas. El ventrículo derecho sufre una sobrecarga de presión y flujo, y el ventrículo izquierdo solo de flujo, esto lleva a crecimiento biventricular de la aurícula izquierda. El aumento progresivo del flujo arterial pulmonar produce cambios estructurales en la pared arteriolar que lleva a mayor resistencia y por ende a hipertensión pulmonar (Nuñez *et al.*, 2012; Madrid *et al.*, 2013; Espinola *et al.*, 2015).

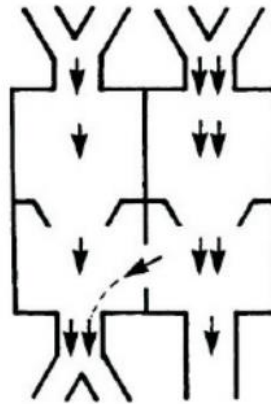


Figura 1. Comunicación interventricular.

La frecuencia en la que se presentan las CC es diferente de acuerdo a la población de estudio, sin embargo, es en la población con Síndrome Down (SD) en la que las

cardiopatías son el principal defecto congénito, alcanzando hasta un 60% de dicha población. En la Tabla 1 se muestran las CC que se presentan con mayor frecuencia en estos pacientes, observando que la incidencia es mayor al hacer una comparación con la población en general (Rubens *et al.*, 2003; Nuñez *et al.*, 2012; Espinola *et al.*, 2015; Cervantes *et al.*, 2015; Corona-Villalobos, 2018).

Tabla 1

Cardiopatías más comunes con alteración cardíaca

Cardiopatía	Frecuencia (%)	Frecuencia (%) en SD
Comunicación interventricular (CIV)	2.8 – 25	22 – 43
Comunicación interauricular (CIA)	3 – 14	8 – 39
Ducto arterioso persistente (PDA)	2 – 16	4 – 33
Tetralogía de Fallot (TF)	2 – 10	0.6 – 6
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	0 – 6	-

1.2 Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) reúne un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce al fallo del ventrículo derecho y muerte, con promedio de vida de poco más de dos años a partir del momento de ser diagnosticada (Leos, 2006; Naval, 2010). Se define como el incremento anómalo de la presión en la arteria pulmonar y se presenta cuando la presión media en la arteria pulmonar es mayor o igual a 25 mmHg en reposo o hasta 30 mmHg durante el ejercicio. En el paciente pediátrico la etiología es muy diferente al adulto y presenta un

diagnóstico menos alentador, aunado a que el tratamiento no ha sido suficientemente estudiado en esta población (DiPiro, 2014; Dodgen y Hill, 2015; Doyma, 2015; Juárez *et al.*, 2015; Naval *et al.*, 2010; Porres *et al.*, 2004; Simonca *et al.*, 2017).

La HP llega a afectar entre el 40% y el 80% de los pacientes con alguna malformación cardíaca congénita entre las que se encuentran principalmente CIV, CIA y Ducto arterioso persistente (PDA), siendo los pacientes con SD los que tienen un mayor riesgo de padecerla (Nuñez *et al.*, 2012; Espinola *et al.*, 2015). Se ha reportado, en México, el nacimiento anual de entre 12 y 16 mil niños con CC, siendo la CIV la más frecuente en estos pacientes (Varela-Ortiz *et al.*, 2015).

Se ha reportado la incidencia de 0.5 a 1.5 casos de HP por cada 1000 nacidos vivos en EUA e Inglaterra y en nuestro país se desconoce (Juárez *et al.*, 2015; Doyma, 2015; Sandoval *et al.*, 2017), la HP persistente en el recién nacido (HPPRN) se presenta en 2 a 7 de cada 1000 nacidos vivos y su letalidad oscila entre el 10% y el 20% de los afectados con HPPRN (Gasque *et al.*, 2014).

En México las enfermedades del corazón, diabetes mellitus y tumores malignos son las principales causas de muerte en la población general, tan solo en 2013 se registraron 623 mil 600 defunciones. Sin embargo, en niños y niñas de cero a un año de edad la dificultad respiratoria del recién nacido y otros trastornos respiratorios, así como las malformaciones congénitas del sistema circulatorio son la primera y segunda causa de muerte respectivamente. Las malformaciones congénitas permanecen siendo una de las principales causas de muerte en niños, siendo la segunda en niños de uno a cuatro años, y la tercera en niños de cinco a catorce años (INEGI, www.cuentame.inegi.org.mx).

La HP involucra diversos procesos biológicos clave, tales como la disfunción endotelial celular, un estado procoagulante, la activación de las plaquetas, factores de constricción, pérdida de factores de relajación, proliferación celular, hipertrofia, fibrosis e inflamación. Los síntomas más comunes son disnea de esfuerzo (60 al 90%), fatiga y síncope. La lipotimia y síncope pueden ocurrir en 33% de los casos y se deben a la disminución del gasto cardiaco, arritmias auriculares, ventriculares o isquémicas, también puede presentarse hepatomegalia, edema periférico, poca tolerancia al ejercicio físico, cianosis persistente y labilidad de la oxigenación con incapacidad de mantener una saturación de oxígeno normal e hipoxemia a pesar de manejo con 100% de oxígeno (Porres *et al.*, 2004; Leos *et al.*, 2006; Gasque *et al.*, 2014; Juárez *et al.*, 2015).

Los signos y síntomas de la HP varían en función de la etapa de la enfermedad y las comorbilidades que presente el paciente. En la Tabla 2 se muestra la clasificación de la HP de acuerdo a como lo establece la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Leos *et al.*, 2006; DiPiro, 2014).

Algunas condiciones en el estilo de vida de mujeres embarazadas como fumar, tomar algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o diversas enfermedades durante el embarazo como obesidad, asma y diabetes son factores de riesgo para que algunos pacientes pediátricos desarrollen HP (Gasque *et al.*, 2014; García *et al.*, 2014).

Tabla 2

OMS. Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar

Clasificación funcional	Descripción
I	Pacientes con HP en los que no existe una limitación de la actividad física habitual, la actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor en el pecho o presíncope.
II	Pacientes con HP que tienen limitación leve de actividad física. No hay ninguna molestia en reposo, pero la actividad física normal provoca el aumento de la disnea, fatiga, dolor en el pecho o presíncope.
III	Pacientes con HP que han marcado limitación de la actividad física. No hay ninguna molestia en reposo, pero cualquier tipo de actividad física causa disnea, fatiga, dolor en el pecho o presíncope.
IV	Pacientes con HP que son incapaces de realizar cualquier actividad física y que en reposo pueden llegar a tener signos de insuficiencia ventricular derecha. La disnea o fatiga pueden estar presentes en reposo y los síntomas incrementan con casi cualquier tipo de actividad física.

1.2.1 Tratamiento para hipertensión pulmonar

Los procesos vasoconstrictores son uno de los principales factores en la fisiopatología de la hipertensión pulmonar, se han utilizado vasodilatadores como bloqueadores alfa adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio y prostaciclina; sin embargo, la mayor limitación de éstos es que su efecto vasodilatador no se limita a la circulación pulmonar, sino que producen también vasodilatación periférica y, por ende, hipotensión arterial. En la figura 2 se muestran los fármacos destinados al tratamiento de HP, en donde aparece el uso de sildenafil desde el año 2005 (Porres *et al.*, 2004; Ramírez *et al.*, 2011; León *et al.*, 2014).

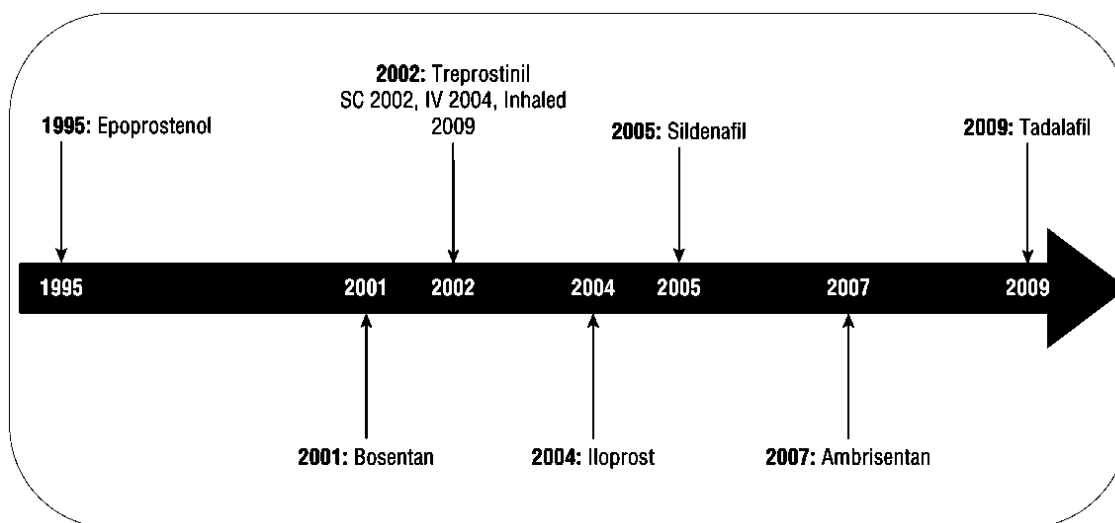


Figura 2. Avance en el tratamiento de Hipertensión Pulmonar a través del tiempo.

1.2.1.1 Prostaciclina y sus análogos

La prostaciclina es un producto del metabolismo del ácido araquidónico, se produce predominantemente por las células endoteliales e induce la vasodilatación potente de los lechos vasculares, tiene potentes propiedades en la inhibición de la agregación plaquetaria e inhibe la proliferación de las células del músculo liso (Leos *et al.*, 2006; DiPiro, 2014).

Se han empleado análogos de la prostaciclina en el tratamiento de HP. El epoprostenol, aprobado desde 1995 por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), es un análogo sintético de la prostaciclina y tiene un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 3 a 5 minutos, motivo por el cual debe administrarse por infusión intravenosa (IV) continua en unidades hospitalarias. Su dosis inicial es de 2 a 4 ng/kg/min hasta llegar a dosis de 5 a 8 ng/kg/min en un lapso de cuatro a cinco semanas, su incremento es lento debido a los efectos adversos que se pueden llegar a presentar, tales como: rubor, dolor de cabeza, vómito, náuseas, diarrea, dolor de mandíbula, dolor de espalda, calambres abdominales e hipotensión. Uno de los riesgos de su administración son las reacciones locales de la piel o infección y trombosis debido a la necesidad de un catéter central. Aunado a lo anterior, la interrupción abrupta de este medicamento puede ocasionar un efecto de rebote. El epoprostenol está indicado para la HP de clase funcional III y IV de acuerdo a la OMS (Leos *et al.*, 2006; DiPiro, 2014; Keller *et al.*, 2016).

El treprostinil aprobado en el 2002 por la FDA, es un análogo estable de la prostaciclina y se administra por vía subcutánea (SC) o IV en infusión continua. Sus ventajas sobre el epoprostenol incluyen la facilidad de uso y su mayor $t_{1/2}$ (3 a 4 horas),

disminuyendo también el riesgo de rebote al interrumpir su administración. Su dosis inicial es de 1.25 ng/kg/min por vía SC o IV, si el paciente no tolera esta dosis se puede disminuir a 0.625 ng/kg/min por cuatro semanas. El dolor en el lugar de la infusión es común en la administración SC, siendo este el motivo de interrupción de tratamiento en 8% de los pacientes. Los efectos adversos que se pueden llegar a presentar son similares a los del epoprostenol. El treprostinil está aprobado para las clases funcionales de HP II, III y IV de acuerdo a la clasificación de la OMS (Leos *et al.*, 2006; DiPiro, 2014; Keller *et al.*, 2016).

El iloprost fue aprobado por la FDA en el 2004, es análogo de la prostaciclina, se administra por inhalación a través de un inhalador que genera partículas de 0.5 a 30 μm de diámetro asegurando su depósito alveolar. Tiene un $t_{1/2}$ corto que va de 6 a 10 minutos y se puede apreciar el efecto clínico después de 30 minutos de ser administrado, siendo la dosis inhalada inicial de 2.5 μg hasta cada dos horas durante las horas de vigilia. Sus efectos adversos son similares a los análogos de prostaciclina antes mencionados sin considerar los daños en la piel y el riesgo de infecciones, sin embargo, se puede llegar a presentar broncoconstricción, que requiere dejar el medicamento o utilizar alternadamente un broncodilatador. El iloprost inhalado está aprobado para la clase funcional III y IV de HP (Leos *et al.*, 2006; DiPiro, 2014; Keller *et al.*, 2016).

1.2.1.2 Antagonistas del receptor de endotelina

La endotelina (ET-1) es un péptido producido principalmente por las células endoteliales vasculares, se caracteriza por ser un potente vasoconstrictor del músculo liso. La activación del sistema ET-1 se ha demostrado en plasma y tejido pulmonar de los

pacientes con HP. Este sistema puede bloquearse por antagonistas de receptores y fármacos que inactiven la enzima convertidora de endotelina. Los receptores de endotelina se pueden bloquear por medio de antagonistas no selectivos o en forma selectiva por medio de antagonistas selectivos ET_A o ET_B de endotelina (Leos *et al.*, 2006; Katzung, 2010; DiPiro, 2014; Keller *et al.*, 2016).

El bosentan, aprobado en el 2009 por la FDA, es un antagonista no selectivo de los receptores ET, tiene un $t_{1/2}$ de 5 horas y su administración oral inicia con dosis de 1 mg/kg dos veces al día durante cuatro semanas, seguidas de 2 mg/kg dos veces al día. El efecto secundario más relevante de este fármaco es la toxicidad hepática. En un estudio clínico, el aumento de las transaminasas hepáticas ocurrió en el 11% de los pacientes que consumieron bosentan. El aumento de las enzimas hepáticas es debido a la competencia por el bosentan y sus metabolitos con la excreción biliar de sales biliares, resultando en la acumulación de éstas que pueden ser citotóxicas a los hepatocitos. Bosentan está indicado en la HP clase funcional IV de acuerdo a la OMS (Leos *et al.*, 2006; Katzung, 2010; DiPiro, 2014; Keller *et al.*, 2016).

El ambrisentan aprobado por la FDA en 2007, es un antagonista selectivo del receptor ET_A y permite la estimulación del receptor ET_B que tiene un efecto vasodilatador. Tiene un $t_{1/2}$ de 15 horas, su administración varía entre 2.5 a 10 mg al día, observando mayor respuesta conforme aumenta la dosis. A diferencia del bosentan, el ambrisentan provoca hepatotoxicidad en menor frecuencia (0.8% a 2.8%) y entre sus efectos adversos más comunes se encuentran edema periférico, congestión nasal, sofocos y palpitaciones. Este medicamento se recomienda para las clases funcionales de HP II y III basadas en la clasificación de la OMS (Leos *et al.*, 2006; Katzung, 2010; DiPiro, 2014).

1.2.1.3 Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE5)

El mecanismo de acción de inhibidores de PDE5, se muestra en la figura 3. Los nitratos y nitritos promueven la formación y/o acumulación de óxido nítrico (NO), encargado de estimular la activación de la guanililciclase que interviene en la formación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) culminando el proceso en la relajación del musculo liso. Una vez formado el GMPc puede regresar a ser monofosfato de guanosina (GMP) por acción de las fosfodiesterasas (PDE) (Leos *et al.*, 2006; Katzung, 2010; León *et al.*, 2014; DiPiro, 2014; Keller *et al.*, 2016).

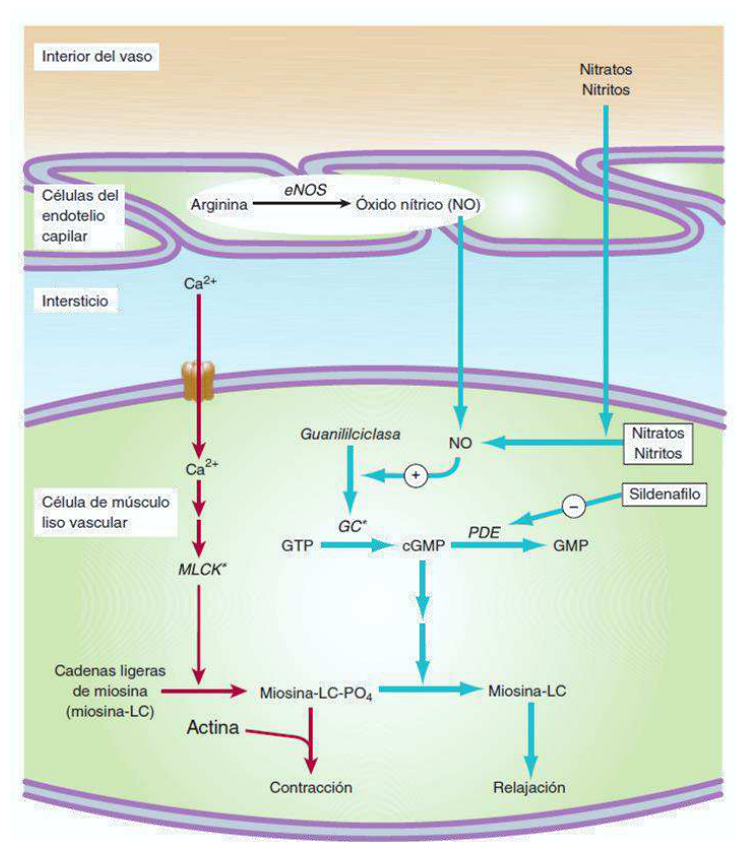


Figura 3. Mecanismo de acción de inhibidores de PDE5.

Por otro lado, los inhibidores de PDE impiden que esta enzima convierta el GMPc a GMP, favoreciendo la vasodilatación. Los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), ocasionan relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima, es decir, en cuerpos cavernosos y en pulmón, motivo por el cual, inhibidores selectivos de la PDE5 como el sildenafil, son utilizados en el tratamiento de HP (Leos *et al.*, 2006; Katzung, 2010; León *et al.*, 2014; DiPiro, 2014; Keller *et al.*, 2016).

El tadalafil aprobado por la FDA en 2009, es un inhibidor de la PDE5, tiene un $t_{1/2}$ de 17.5 horas, su administración habitual es de 40 mg al día por vía oral (VO) y sus efectos adversos frecuentes son: dolor de cabeza, mialgia y rubor. El tadalafil está indicado para la clase funcional II, III y IV según la clasificación de la OMS (DiPiro, 2014).

El sildenafil (SIL) aprobado en el 2005 por la FDA, es un potente inhibidor y altamente específico de la PDE5. Su tiempo de vida media es de 4 h y la dosis habitual en infantes y niños diagnosticados con HP varía en un rango de 0.25 – 2.0 mg/kg/dosis cada 4-8 horas al día. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran dolor de cabeza, rubor, epistaxis, dispepsia y diarrea. Se han reportado cambios en la visión y pérdida repentina de ésta. El sildenafil se recomienda para la clase funcional II, III y IV de la OMS (Taketomo, 2011; Lexicomp, 2013; Gao *et al.*, 2014; DiPiro, 2014; Keller *et al.*, 2016).

Aprobación de sildenafil en México para tratar HP

El SIL bajo la marca Viagra® de Laboratorios Pfizer fue aprobado por la FDA para tratar la disfunción eréctil en 1998, venciendo la patente en el año 2011. De igual manera, Pfizer lanzó a la venta el mismo principio activo bajo el nombre de Revatio ® aprobado por la FDA en el 2005 para el tratamiento de hipertensión pulmonar en pacientes adultos, sin embargo, en el 2012 emitió un comunicado en el que aclaraba que la marca Revatio® estaba aprobado en pacientes adultos más no en pacientes pediátricos ya que en estudios clínicos se observó un mayor riesgo de mortalidad en estos últimos que tomaban una alta dosis de Revatio® en comparación con pacientes pediátricos que tomaban una dosis más baja (FDA, www.fda.gov).

El SIL fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) desde 2011 para pacientes diagnosticados con HP y que tengan un peso menor a 20 kg, a una dosis de 10 mg tres veces al día cada 8 horas; así mismo, la EMA emitió un aviso de incremento de la mortalidad con dosis altas y prolongadas de SIL oral en niños de uno a 17 años (Doyma, 2015).

En el año 2011 en México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) autorizó 22 versiones de medicamentos genéricos para tratar disfunción eréctil. En México existen más de 30 medicamentos genéricos de sildenafil aprobados para tratar disfunción eréctil, en su gran mayoría, se encuentran en presentación de tabletas de 50 y 100 mg, sólo la marca Revatio ® de Pfizer cuenta con una presentación en tabletas de 20 mg dirigida a pacientes adultos con hipertensión pulmonar y se encuentran disponibles como tabletas de grupo IV de acuerdo al artículo 226 de la Ley

General de Salud (LGS); en la Tabla 3 se muestra la indicación terapéutica para la que fueron autorizados (COFEPRIS www.cofepris.gob.mx).

Tabla 3

Presentaciones e indicación terapéutica de sildenafil en México.

Registro Sanitario	Titular del registro	Denominación distintiva	Indicación Terapéutica	Presentación
257M2011	Protein, S.A. de C.V.	APODEFIL M	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg
273M2011	Ultra Laboratorios, S.A. de C.V.	SILCAREX	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg y tableta 100 mg
027M2015	Dinafarma, S.A. de C.V.	ORMOKRON	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg y tableta 100 mg
199M2015	Productos Maver, S.A. de C.V.	VOGUEL M	Disfunción eréctil	Parche 5 mg, parche 10 mg y parche 20 mg
012M2012	Productos Maver, S.A. de C.V.	VOGUEL	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg y tableta 100 mg
255M2015	Pfizer, S. A. de C. V.	VIAGRA ODT	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg
057M2012	SERRAL S.A. DE C.V.	EDEGRA	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg y tableta 100 mg
104M2012	Biomep, S.A. de C.V.	DIONIXOL	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg
134M2010	Pfizer, S. A. de C. V.	VIAGRA JET	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg y tableta 100 mg
213M98	Pfizer, S. A. de C. V.	VIAGRA	Disfunción eréctil	Tableta 50 mg y tableta 100 mg
297M2009	Pfizer, S. A. de C. V.	REVATHIO	Hipertensión arterial pulmonar.	Tableta 20 mg

Farmacocinética de sildenafil

En un adulto promedio, el SIL se absorbe rápidamente por vía oral, presentando concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos después de su administración; los alimentos altos en grasa reducen la concentración máxima en un 29% y el área bajo la curva en un 11%, esto, sin presentar significancia clínica. Se metaboliza extensa y rápidamente, con un $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente cuatro horas. Su biodisponibilidad media después de la administración oral es de aproximadamente 41%, se une 96% a proteínas; es metabolizado por el citocromo P450, mayormente por el CYP3A4 (79%) y en menor proporción por el CYP2C9 (20%), siendo su principal metabolito el N-desmetil-sildenafil (NDMS) (Figura 4b) presentando un 50% de la actividad del sildenafil. Se excreta 80% en heces y 13% en orina. (Taketomo, 2011; Lexicomp, 2013; Gao *et al.*, 2014; Samiee-Zafarghandy *et al.*, 2014).

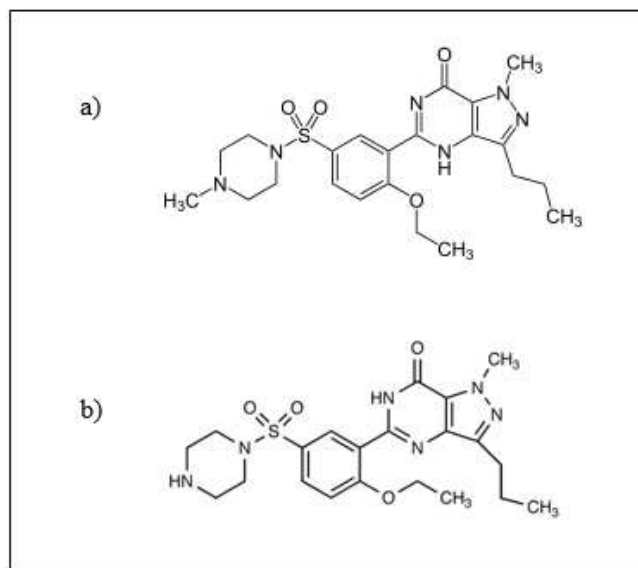


Figura 4. Estructura química de sildenafil y su principal metabolito.

Seguridad de sildenafil en infantes

En el 2011 la FDA emitió una alerta sobre el uso de sildenafil en pacientes pediátricos, mencionando que su uso lo recomiendan en pacientes mayores de 17 años (FDA, www.fda.gov).

Estudios clínicos han evaluado la insuficiencia renal (<30 mL/min) y hepática buscando una disminución significativa en la eliminación del sildenafil, encontrando que en pacientes con hipertensión existe menor eliminación y mayor biodisponibilidad de éste en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, el efecto de la dosis, raza, género, función renal y función hepática en esos pacientes no mostraron un impacto significativo en el metabolismo de sildenafil oral (Samiee-Zafarghandy *et al.*, 2014).

Las concentraciones plasmáticas de SIL se encuentran entre 50 y 400 ng/mL. En estudios *in vitro*, se ha observado que en ese rango de concentración el SIL inhibe del 53 al 90% de la actividad de la PDE5 en concentraciones plasmáticas de 47 a 373 ng/mL. Sin embargo, el SIL también puede llegar a inhibir otras variedades de PDE, tales como la fosfodiesterasa tipo 1 (PDE1), fosfodiesterasa tipo 6 (PDE6) y fosfodiesterasa tipo 11 (PDE11). Estas PDE se encuentran en diferentes zonas del cuerpo, por ejemplo, PDE1 se ha encontrado en el cerebro, riñón, hígado, páncreas y glándula tiroidea pero la PDE6, enzima no específica del sildenafil aunque se puede unir con un poco de facilidad, se encuentra en las células cono y bastones de la retina. Por otro lado, la PDE11 se expresa fuertemente en testículos, músculo esquelético y otros tejidos. La selectividad que pueda llegar a tener el sildenafil con estas fosfodiesterasas está estrechamente relacionada con

los efectos adversos que pueden llegar a presentarse en el tratamiento con inhibidores de la PDE5 (Samiee-Zafarghandy *et al.*, 2014; Simonca *et al.*, 2017).

Al comparar la vida media de SIL entre adultos y niños se observa que en población pediátrica el $t_{1/2}$ puede variar entre 48 a 50 horas, a diferencia de las 4 horas reportadas para adultos sanos. Al comparar el efecto de dosis bajas, medias y altas en el tratamiento con sildenafil se encuentra que la relación de mortalidad se presenta en 9%, 14% y 20% respectivamente, destacando que el 74% de las defunciones detectadas se reportaron en pacientes con HP idiopática, HP hereditaria o relacionada con otras comorbilidades, de las cuales la falla cardíaca representó el 67% de la población de estudio (Samiee-Zafarghandy *et al.*, 2014).

1.3 Elaboración de fórmulas extemporáneas

En la actualidad no existe presentación pediátrica para más de la mitad de los medicamentos de venta en el mercado. En la Tabla 4 se mencionan algunos ejemplos de medicamentos comúnmente utilizados por población pediátrica que no cuentan con presentaciones adecuadas para niños e infantes ya que fueron diseñados para población adulto (Nahata *et al.*, 2006).

Tabla 4

Algunos medicamentos que no se encuentran en presentación pediátrica.

Acetazolamida	Levodopa/carbidopa
Alopurinol	Levofloxacino
Amiodarona	Nifedipino
Amlodipino	Omeprazol
Cafeína	Pirazinamida
Captopril	Rifampicina
Ciprofloxacino	Sertralina
Clonazepam	Espironolactona
Enalapril	Hidroclorotiazida
Gabapentina	Topiramato
Indinavir	Trimetoprim
Lamotrigina	Verapamilo

Actualmente gran cantidad de preparados extemporáneos se realizan en laboratorios de farmacología o en hospitales, donde la elaboración de la formulación es llevada a cabo por el personal de enfermería, dicha práctica no es la adecuada para asegurar la inocuidad y seguridad del producto. Idealmente la elaboración de estos productos debe ser llevada a cabo bajo la dirección de un profesional farmacéutico, siguiendo las Buenas Prácticas de Preparación (García *et al.*, 2014; Suplemento FEUM, 2014).

El principal uso terapéutico del SIL en la actualidad es para tratar la disfunción eréctil, por tal motivo, se encuentra a la venta en el mercado en presentación de tabletas de liberación inmediata de 50 mg y 100 mg, sin embargo, estas presentaciones son utilizadas por pacientes adultos y es necesario obtener preparados extemporáneos con concentraciones adecuadas para pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar

utilizando, en la mayoría de las ocasiones, esas tabletas comerciales (Gao *et al.*, 2014; PLM 2014).

1.3.1 Formulaciones extemporáneas sólidas: cápsulas

Debido a la falta de presentaciones pediátricas de diversos medicamentos se recurre a la elaboración de fórmulas extemporáneas en cápsulas, las cuales tendrán la dosis requerida para administrar a dichos pacientes, de tal manera que al deglutir la cápsula o mezclar su contenido con alguna papilla o jugo puedan llevar a cabo su tratamiento (Juárez *et al.*, 2015).

La elaboración de cápsulas extemporáneas es a partir de especialidades farmacéuticas, triturando tabletas que contengan el principio activo hasta llevar a polvo fino y uniforme, una vez homogénea la mezcla se agrega el polvo al interior de la cápsula vacía. Este proceso puede ser de manera manual o empleando equipo de llenado de cápsulas manuales o semiautomáticas para agilizar el proceso de elaboración (Remington, 2000; Juárez *et al.*, 2015).

1.3.2 Formulaciones extemporáneas líquidas: suspensiones

Para la población pediátrica, las formas de dosificación líquidas son necesarias para una medida más exacta de dosificación basándose en el peso corporal del paciente pediátrico que, por lo general, no puede deglutir tabletas o cápsulas (Nahata *et al.*, 1999; Araujo *et al.*, 2014).

Una suspensión es una dispersión de partículas insolubles sólidas finamente trituradas (fase dispersa) en un fluido (fase continua o medio de dispersión). La mayoría de las suspensiones consisten en un medio acuoso de dispersión, aunque pueden emplearse medios oleosos u orgánicos como fase continua. Cuando la suspensión contiene fase dispersa con un diámetro medio de partícula $\leq 1 \mu\text{m}$ se denomina dispersión coloidal. Sin embargo, cuando el diámetro medio de partícula es mayor a $1 \mu\text{m}$ la mezcla se conoce como suspensión grosera (Aulton, 2004).

La elaboración de suspensiones extemporáneas consiste en triturar tabletas o el contenido de cápsulas, llevar hasta polvo fino y mezclar con el vehículo de elección hasta obtener una mezcla homogénea, estable fisicoquímica y microbiológicamente (Nahata, 2006; Araujo *et al.*, 2014).

1.3.2.1 Propiedades físicas de suspensiones

Una vez elaborada una suspensión se debe asegurar que cumpla con lo siguiente:

- Debe mantenerse homogénea el tiempo suficiente que transcurre entre la agitación del producto y su administración.
- Si aparece un sedimento durante el tiempo de almacenamiento se debe resuspender fácilmente con agitación moderada del envase que lo contiene.
- La viscosidad resultante del producto no debe ser tan elevada como para dificultar su extracción del envase.

- Cualquier partícula suspendida debe ser pequeña y de tamaño uniforme con la finalidad de ofrecer un producto homogéneo sin la presencia texturas arenosas (Aulton, 2004).

1.3.2.2 Formulación de suspensiones

Tamaño de partícula

Antes de la formulación se debe asegurar que el tamaño de partícula del fármaco a incorporar en una suspensión sea fino, esto para conseguir una velocidad de sedimentación lenta de las partículas suspendidas. Se puede elegir un intervalo del tamaño de las partículas para controlar la velocidad de disolución del fármaco y, de tal manera, su biodisponibilidad (Aulton, 2004).

Agentes humectantes

Algunos sólidos insolubles pueden humectarse fácilmente con agua y facilitar su dispersión a través de la fase acuosa con una agitación mínima. Sin embargo, la mayoría exhibe grados variables de hidrofobia y no se humectan fácilmente. Es común que algunas partículas formen agrupaciones porosas grandes dentro del líquido, mientras que otras permanecen en la superficie adhiriéndose a las paredes del envase (Aulton, 2004).

La tensión interfacial entre el líquido y el sólido debe reducirse para garantizar una correcta humectación, de forma que el líquido desplace al aire adsorbido en las superficies sólidas. Después de esto las partículas se dispersarán con mayor facilidad por el resto del

vehículo. Es importante elegir la concentración más baja que proporcione la humectación adecuada del polvo a incorporar (Aulton, 2004).

Agentes tensoactivos

Los agentes tensoactivos con un valor de balance hidrofílico lipofílico (HLB) entre 7 y 9 son ideales para utilizarse como agentes humectantes. Las cadenas hidrocarbonadas se adsorben a la superficie de las partículas hidrofóbicas mientras que la parte polar de la molécula se proyecta hacia el medio acuoso y se hidrata. La humectación es el resultado de la caída de la tensión interfacial entre el sólido y el líquido, y en menor medida, entre el aire y el líquido. Como agentes humectantes de uso oral se emplean comúnmente polisorbatos y ésteres de sorbitano en concentraciones de hasta 0.1%. Sin embargo, este tipo de humectantes tienen como desventaja la excesiva formación de espuma y la formación de un sistema desfloculado, que puede no ser necesario (Aulton, 2004).

Coloides hidrofílicos

La goma arábica, goma xantana, goma tragacanto, bentonita, alginatos, y derivados de celulosa pertenecen a este grupo de humectantes y se comportan como coloides protectores al recubrir las partículas hidrofóbicas sólidas con una capa multimolecular. Esto ayuda a dar un carácter hidrofílico al sólido promoviendo su humectación. Estos materiales se emplean también como agentes suspensores y pueden llegar a formar un sistema desfloculado al utilizarse en bajas concentraciones (Aulton, 2004).

Disolventes

Los alcoholes, glicerolos y glicoles que son miscibles en agua, disminuyen la tensión superficial entre el líquido y el aire, de esta manera, el disolvente puede penetrar en los aglomerados del sólido, desplazando el aire de los poros de cada partícula y favoreciendo la humectación (Aulton, 2004).

Sistemas floculados y desfloculados

En un sistema desfloculado, las partículas dispersadas se mantienen como unidades separadas y, como la velocidad de sedimentación depende del tamaño de partículas, ésta será lenta. En este caso el sobrenadante permanecerá turbio por un tiempo después de la agitación debido a la lenta velocidad de sedimentación de las partículas más pequeñas del producto, aún después de que hayan sedimentado las más grandes. La velocidad de sedimentación lenta impide que el líquido quede atrapado en el sedimento, que será compacto y difícil de redispersar. Este fenómeno se conoce como enlodado y es un grave problema de estabilidad física al momento de elaborar suspensiones (Aulton, 2004).

Por otro lado, en un sistema floculado, la agregación de partículas dará lugar a una velocidad de sedimentación y hundimiento más rápida debido a que cada unidad está compuesta por muchas partículas individuales y, por lo tanto, será de mayor tamaño. La velocidad de sedimentación también dependerá de la porosidad del agregado porque si es poroso, el medio de dispersión fluirá atravesando y rodeando cada flóculo a medida que se sedimenta. En la figura 5 se observa que el sedimento de un sistema floculado difiere del sistema desfloculado por consecuencia de la estructura de cada agregado que se mantiene después de la sedimentación provocando que la fase líquida quede atrapada y

facilite su redispersión tras una agitación moderada. En este tipo de sistemas el sobrenadante se vuelve transparente con rapidez, ya que los flóculos que sedimentan rápidamente están compuestos por partículas de todos los tamaños (Aulton, 2004).

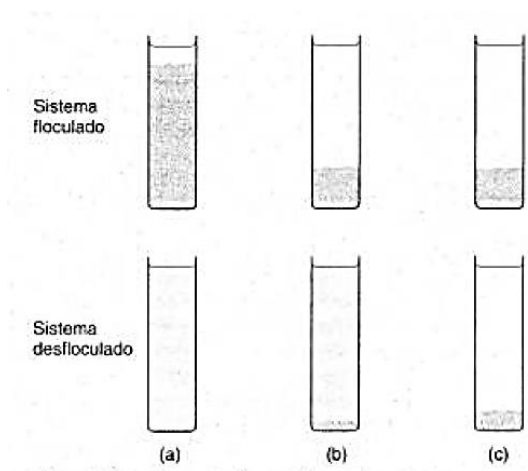


Figura 5. Sistema floculado y sistema defloculado.

Después de algunos minutos a) no hay cambios aparentes en ambos sistemas. Después de algunas horas b) se aprecia sedimento en el sistema floculado. Después de un almacenamiento prolongado c) se observa un sedimento delgado y compacto en el sistema defloculado.

Una formulación ideal consistirá en un sistema floculado con viscosidad suficientemente alta para evitar la sedimentación. Sin embargo, no se puede garantizar que la suspensión permanezca homogénea durante toda la vida útil del producto. Una floculación escasa conferirá las propiedades de un sistema defloculado, mientras que un producto floculado en exceso tendrá aspecto poco agradable y, para evitar la sedimentación la viscosidad tendría que ser tan alta que cualquier redispersión necesaria sería difícil (Aulton, 2004).

Agentes floculantes

Surfactantes: la adición de agentes tensoactivos iónicos a una suspensión acuosa también puede provocar la floculación al neutralizar la carga de cada partícula, con lo que se consigue un sistema desfloculado (Aulton, 2004).

Agentes de floculación poliméricos: El almidón, alginatos, derivados de celulosa, tragacanto, carbómeros y silicatos son algunos ejemplos de polímeros que se pueden utilizar para controlar la floculación en suspensiones. Estos forman una red similar a un gel dentro del sistema y se adsorben sobre la superficie de las partículas dispersadas, con lo que las mantiene en estado floculado (Aulton, 2004).

Reología

Una suspensión de uso oral idealmente deberá tener una viscosidad aparentemente alta en velocidades de cizallamiento bajas, de forma que, durante el almacenamiento, las partículas en suspensión sedimenten lentamente o permanezcan suspendidas. Con velocidades de cizallamiento mayores, provocadas con la agitación moderada del producto, la viscosidad aparente disminuye lo suficiente como para que el producto se pueda verter del frasco contenedor (Aulton, 2004; Ansel's, 2009).

Modificadores de la viscosidad

Polisacáridos

Goma arábiga: producto natural empleado como agente suspensor en suspensiones extemporáneas a pesar de no ser buen espesante. Su valor como agente suspensor se debe, en gran medida, a su acción como coloide protector. No es muy eficaz para polvos densos,

en cuyos casos se combina con otros agentes espesantes como tragacanto, almidón y sacarosa. Es importante señalar que el mucílago de goma arábiga se acidifica al almacenarse por consecuencia de actividad enzimática (Aulton, 2004).

Goma tragacanto: sus propiedades pseudoplásticas lo convierten en un agente espesante mejor que la goma arábiga y es utilizado en la elaboración de suspensiones extemporáneas que tienen un periodo de validez corto. Es estable en un rango de pH de 4 a 7.5 (Aulton, 2004).

Alginatos: el ácido algínico es un polímero que se prepara a partir del alga Kelp y sus sales tienen propiedades suspensoras similares a la goma tragacanto. No se debe someter a temperaturas mayores a 60 °C ya que se despolimeriza y pierde su viscosidad; muestra una viscosidad máxima a un pH de 5 a 9 (Aulton, 2004).

Almidón: es poco frecuente que se emplee por sí solo como agente suspensor. Se ha estudiado el uso de glicolato de almidón sódico, un derivado del almidón de papa, en la preparación de suspensiones extemporáneas (Aulton, 2004).

Goma xantana: heteropolisacárido aniónico muy soluble en agua fría, es uno de los agentes suspensores más utilizados en la elaboración de suspensiones extemporáneas (Aulton, 2004).

Celulosas hidrosolubles

Metilcelulosa: polisacárido semisintético, el grado de viscosidad otorgada varía, mientras más larga es la cadena, más larga es la viscosidad que otorga. Son más solubles

en agua fría que en agua caliente. Son productos no iónicos, por tal motivo son estables en un rango de pH de 3 a 11 (Aulton, 2004).

Hidroxietilcelulosa: tiene grupos hidroxietilo en lugar de metilo unido a la cadena de celulosa y presenta diferentes grados de viscosidad. Tiene la ventaja de ser soluble en agua fría o caliente sin formar un gel al calentarse (Aulton, 2004).

Celulosa microcristalina: son cristales de dimensiones coloidales que se dispersan fácilmente en agua para producir geles tixótrpos. Es usada como agente suspensor y las propiedades reológicas que brinda a la suspensión elaborada pueden mejorar si se agrega un hidrocoloide adicional, tales como: carboximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, que facilitarán la dispersión dando estabilidad al producto frente al efecto floculante de electrolitos añadidos (Aulton, 2004).

1.3.2.3 Control de calidad de suspensiones

Medición de pH

La medición de pH se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico, con sensibilidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades utilizando un electrodo indicador al ion hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el calomel o elplata/cloruro de plata. Esto hace que el aparato detecte el potencial de hidrógeno en milivolts en unidades de pH a través del par de electrodos (FEUM, 2014; USP 37, 2014).

Para mediciones de pH, se utilizan ampliamente electrodos de vidrio, porque dan una respuesta inmediata a los cambios rápidos de iones hidrógeno aún en presencia de soluciones poco reguladas. Debido a que los valores de pH dependen de la temperatura

las mediciones se realizan a temperaturas constantes de 20 °C. Se ha reportado un valor de pH que se encuentre en el rango de 3.9 a 4.9 en suspensiones extemporáneas de sildenafil, manteniendo ese pH durante el tiempo de almacenamiento (FEUM, 2014; USP 37, 2014).

Viscosidad

Los métodos que determinan la viscosidad están basados en la medición de la resistencia que ofrece un fluido, al aplicarle una fuerza que ofrece movimiento, bajo condiciones establecidas. La viscosidad absoluta es la fuerza por unidad de área, necesaria para mantener una unidad de velocidad gradiente. En la escala de la viscosidad absoluta, la unidad básica es el poise. Sin embargo, la viscosidad se expresa generalmente en centipoises (1 poise = 100 cPs). La viscosidad cinemática es el cociente de la viscosidad absoluta y la densidad de un fluido. En la escala de la viscosidad cinemática las unidades empleadas son el stoke y el centistoke (1 stoke = 100 cPs). La temperatura es un factor de importancia, ya que puede influir en un cambio en la viscosidad; generalmente, la viscosidad disminuye a medida que la temperatura aumenta. La determinación de viscosidad en una muestra se realiza a 20 ± 0.1 °C, a menos que se indique otra cosa en la monografía del producto. La determinación de la viscosidad consiste en medir el tiempo en segundos, que tarda un volumen determinado de un líquido, para fluir a través de un orificio y llenar un envase hasta una marca determinada (FEUM, 2014; USP 37, 2014).

Límites microbianos

Realizar pruebas de límites microbianos a productos farmacéuticos tiene como objetivo evaluar la calidad microbiológica, mediante el recuento de organismos mesofílicos

aerobios, hongos filamentosos y levaduras; así como la investigación de microorganismos específicos. Al momento de trabajar los productos se debe hacer en un área aséptica. Así mismo se debe evitar afectar a los microorganismos contaminantes de los productos de prueba. El tiempo transcurrido entre la preparación de la primera dilución hasta su incorporación con el medio de cultivo no debe exceder de 1 h (FEUM, 2014; USP 37, 2014).

Método de vaciado en placa

En este método se debe realizar el conteo al menos por duplicado para cada muestra. El recuento de los microorganismos se debe reportar promediando el número de unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra (UFC/mL). Al evaluar suspensiones orales, el conteo de microorganismos mesofílicos aerobios debe encontrarse en menos de 100 UFC/mL, mientras que el conteo de hongos y levaduras debe ser menor a 10 UFC/mL (FEUM, 2014; USP 37, 2014).

Cuantificación del principio activo

La cuantificación del principio activo en suspensiones es indispensable para poder determinar la estabilidad en un preparado magistral, ya que, dentro de los estudios de estabilidad, se demuestra que la cantidad de principio activo permanece en la suspensión dentro de los límites permisibles en el periodo asignado como vida útil, una vez saliendo de estos límites se considera que la suspensión deja de ser estable. La USP reporta que la suspensión oral de citrato de sildenafil contiene no menos de 90% y no más de 110% de la cantidad declarada en su etiqueta (USP 37 NF 32, 2014).

1.5 Antecedentes

Nahata y cols., en 2006, elaboraron dos suspensiones orales extemporáneas de citrato de SIL para el tratamiento de hipertensión pulmonar en niños. Determinaron la estabilidad de las suspensiones extemporáneas almacenadas a temperatura ambiente y en refrigeración. La suspensión oral se elaboró a partir de tabletas comerciales trituradas e incorporadas en una mezcla 1:1 de Ora Sweet:Ora Plus (vehículos comerciales) o en una mezcla 1:1 de jarabe base y metilcelulosa. Se obtuvieron suspensiones estables, sin cambio de color, olor, pH o apariencia física aún después de 91 días en ambos casos (Nahata *et al.*, 2006).

González y cols., en 2009, presentaron un reporte describiendo la experiencia clínica y el seguimiento relacionado con la respuesta al tratamiento de una niña con HP, agregando a su terapia farmacológica, SIL 2 mg/kg/dosis cada 6 horas. La respuesta documentada fue evaluada a través de ecocardiograma bidimensional con Doppler, a un año después de iniciado el tratamiento, observaron una mejoría clínica progresiva y a los tres años de tratamiento se encontraba asintomática (González *et al.*, 2009).

Melkoumov y cols., en 2011, evaluaron formulaciones extemporáneas líquidas de lansoprazol para administración oral. La formulación líquida fue elaborada a partir de un medicamento comercial suspendido en un vehículo de marca comercial (Ora-Blend). Se obtuvieron resultados favorables en estabilidad y uniformidad de contenido al almacenar la formulación extemporánea en refrigeración (Melkoumov *et al.*, 2011).

Roque y cols., en el 2013, elaboraron dos suspensiones acuosas utilizando citrato de sildenafil a una concentración de 2.5 mg/ mL con y sin conservadores, además de dos suspensiones utilizando jarabe base con y sin conservadores a una dosis de 1.125 mg/ mL con la finalidad de simplificar la formulación en cuanto al uso de conservadores. Se evaluó el pH, la cantidad de sildenafil en las formulaciones y la calidad microbiana. Se obtuvieron suspensiones estables fisicoquímicamente hasta por tres meses, independientemente de la temperatura de almacenamiento. Sin embargo, una vez abierto el recipiente y puesto en uso se determinó la estabilidad de las soluciones acuosas por un lapso de 10 días y las suspensiones elaboradas con jarabe hasta por 14 días. En cuanto a la calidad microbiana se consideraron tres meses de estabilidad en las formulaciones mientras el recipiente no se abriera, ya que una vez puesto en uso la solución acuosa sin conservador presentó crecimiento microbiano sin sobrepasar el límite permitido (Roque *et al.*, 2013).

Provenza y cols., en el 2013, elaboraron dos suspensiones de citrato de sildenafil como polvo puro a una concentración de 2 mg/ mL empleando jarabe base o jarabe sin azúcar como vehículos. Evaluaron pH, apariencia, reología, tamaño de partícula, contenido de sildenafil y calidad microbiana al almacenar las suspensiones en diferentes temperaturas por tres meses. Las suspensiones elaboradas con jarabe base fueron estables durante dos meses. Sin embargo, al evaluar las suspensiones elaboradas sin azúcar se

obtuvieron suspensiones estables por 14 días al almacenarse a 4 °C, y por 60 días al almacenarse a 25 °C y 40 °C (Provenza *et al.*, 2013).

León y cols., en 2014, realizaron un estudio retrospectivo en el que se revisaron expedientes de 88 recién nacidos, del año 2006 al año 2012, con diagnóstico de HP y que hubiesen recibido como tratamiento SIL, esto con la finalidad de conocer la dosis ideal de SIL para atenuar la gravedad de la HP encontrando que la dosis más empleada fue de 1 mg/kg/dosis a intervalos de 6 horas (León *et al.*, 2014).

García y cols., en 2014, determinaron la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de una formulación extemporánea de captopril para pacientes pediátricos con hipertensión arterial, con el objetivo de desarrollar una formulación líquida a partir del medicamento innovador y de medicamentos de marcas genéricas, buscando un contenido uniforme, que fuera económica, fácil de preparar y con sabor agradable; se evaluaron las formulaciones a diferentes días y temperaturas, obteniendo formulaciones estables y libres de crecimiento microbiano hasta por 30 días almacenadas a 4 °C (García *et al.*, 2014).

Gao y cols., en 2014, llevaron a cabo un estudio abierto aleatorizado cruzado de tres vías para investigar la biodisponibilidad relativa y bioequivalencia de tabletas trituradas de SIL de 20 mg mezclados con puré de manzana, una suspensión preparada extemporáneamente y tabletas intactas de SIL de 20 mg en voluntarios adultos sanos en condiciones de ayuno. La suspensión extemporánea se elaboró triturando tabletas de SIL e incorporándolas a una mezcla 75:25 de Ora Sweet:Ora Plus. Tras obtener resultados favorables de biodisponibilidad y bioequivalencia comparando la suspensión de SIL con

las tabletas intactas, se consideró que la suspensión de SIL es apropiada para uso pediátrico (Gao *et al*, 2014).

En 2015 Juárez y cols. evaluaron concentraciones plasmáticas de SIL en 12 pacientes pediátricos cuyas edades y pesos se encontraban en un rango de 1 a 15 años de edad y de 8.9 a 26 kg. Todos los pacientes recibieron una cápsula de 1 mg/kg de SIL preparada de manera personalizada como formulación extemporánea en un laboratorio de farmacología, las cuales fueron administradas a cada paciente acorde con la edad. La concentración plasmática máxima promedio fue de 550 ng/mL. Se realizó un seguimiento encontrando una evolución favorable en los pacientes sin efectos adversos que pusieran en riesgo su vida (Juárez *et al.*, 2015).

Recientemente Geiger y cols, en el 2018 realizaron un estudio en el que elaboraron una suspensión de citrato de sildenafil incorporado en SyrSpend® SF, almacenando la suspensión a temperatura ambiente y refrigeración por un periodo de 92 días. Evaluaron el pH, apariencia y degradación de sildenafil a los 0, 7, 14, 30, 61 y 92 días de almacenamiento, reportando suspensiones estables por 92 días (Geiger *et al.*, 2018).

1.6 Justificación

Sildenafil es un fármaco ampliamente utilizado a nivel mundial para tratar pacientes pediátricos con HAP, por lo que se ha creado la necesidad de utilizar fórmulas extemporáneas para dosificar a dichos pacientes. Actualmente, existen diversos reportes sobre fórmulas extemporáneas de sildenafil, sin embargo, en la gran mayoría se han realizado suspensiones utilizando tabletas fraccionadas, por lo que el presente estudio se pretende evaluar las ventajas de las formulaciones extemporáneas a partir del principio activo puro en relación con las elaboradas a partir de tabletas comerciales. Así mismo, se pretende realizar una formulación que pueda garantizar su inocuidad, su estabilidad y su uniformidad de contenido, ya que en muchos de los estudios realizados no se evalúan todos estos parámetros en conjunto, lo que a la larga podría conducir a errores de medicación. Por lo descrito anteriormente, dado que hasta la fecha en México no existe una forma farmacéutica de sildenafil disponible comercialmente para dosificar a pacientes pediátricos, se propone desarrollar una formulación extemporánea de sildenafil que sea de fácil administración y que tenga la concentración de principio activo adecuado, que cuente con pruebas de calidad como estabilidad e inocuidad, de tal forma que en un futuro contribuya al tratamiento de los pacientes pediátrico con HAP.

1.7 Hipótesis

La elaboración de una suspensión oral de citrato de sildenafil a partir del principio activo puro tendrá mejores características fisicoquímicas que una suspensión oral elaborada a partir de tabletas sildenafil.

1.8 Objetivos

1.8.1 Objetivo general

Desarrollar, evaluar y comparar dos suspensiones orales de citrato de sildenafil a partir de tabletas comerciales y del principio activo puro, para uso pediátrico para el tratamiento de hipertensión pulmonar.

1.8.2 Objetivos específicos

1. Elaborar el vehículo base para la suspensión del citrato de SIL.
2. Preparar una suspensión de SIL a partir del principio activo puro y a partir de tabletas comerciales.
3. Incorporar el sildenafil al vehículo base y a una mezcla de Ora Sweet:Ora Plus (1:1) para formar las suspensiones.
4. Evaluar el aspecto, pH, viscosidad y degradación de SIL en las suspensiones mediante HPLC.

5. Evaluar la estabilidad fisicoquímica de las suspensiones de SIL almacenadas a temperatura ambiente (25 ± 5 °C) y en refrigeración (4 ± 3 °C) SIL a los 0, 15, 30, 60 y 90 días de almacenamiento.
6. Evaluar la calidad microbiológica de las dos suspensiones de SIL a los 0, 15, 30, 60 y 90 días de almacenamiento mediante la cuenta de organismos mesofílicos aerobios, hongos filamentosos y levaduras.
7. Comparar los resultados obtenidos de las suspensiones elaboradas.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Materiales

2.1.1 Material de trabajo

Material desechable:

- Algodón
- Cofia
- Cubre bocas
- Guantes de nitrilo
- Papel filtro

Material de vidrio

- Matraces volumétricos de 25, 50, 1000 y 2000 mL, marca Pyrex
- Picnómetro
- Probeta de 100 mL, marca Kimax
- Termómetro de alcohol escala -10 a 260 °C
- Tubos de ensayo de 18 X 150 mm
- Vasos de precipitado de 100, 250, 600 y 1000 mL
- Vidrio de reloj 70 mm

Otros materiales

- Agitador magnético
- Agitador manual de acero inoxidable 180 cm de longitud
- Charola de aluminio
- Recipientes de plástico ámbar, capacidad para 120 y 240 mL
- Tamiz No. 25 tamaño de poro 710 μm , No. Serie: 11245059, W.S. TYLER

2.1.2 Equipos

- Balanza analítica (AND HR 200. No. Serie: 1230942)
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector UV
- Plancha con agitación magnética
- Potenciómetro (HANNA Instruments HI8520 No. Serie: 408115)

2.1.3 Materias primas

Principio activo:

- Sildenafil citrato, donado por ULTRA Laboratorios S.A de C.V
- Sildenafil, citrato, estándar de referencia, 99.8% pureza, Sigma Aldrich, S.A. de C.V.
- Sildenafil, citrato, tabletas recubiertas, 100 mg, fecha de caducidad: Mayo 17, No. de Lote 15E124, donado por ULTRA Laboratorios S.A de C.V

- Sildenafil, citrato, tabletas recubiertas, 100 mg, marca Viagra fecha de caducidad: mayo 18, No. de Lote 1600822C.

Viscosantes:

- Carboximetilcelulosa (CMC), USP, No. de Lote CC160303-01, proveedor Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C. V.
- Goma xantana, USP, No. de Lote GX140728-01, proveedor Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C. V.

Excipientes:

- Agua purificada, marca Ciel ®
- Ácido cítrico, USP, No. de Lote AC160303-01, proveedor Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C. V.
- Fosfato monohidrogenado de sodio (Na_2HPO_4), USP, No. de Lote FSMA150824-01, proveedor Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C. V.
- Glicerina anhidra, USP, No. de Lote G160913-01, proveedor Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C. V.
- Metilparabeno, USP, No. de Lote MPB150127-01, proveedor Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C. V.
- Saborizante de fresa sin color marca DEIMAN®, No. de Lote 5174D11156
- Sacarosa sin lote

- Sorbitol, USP, No. de Lote SU160303-01, proveedor Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C. V.

Vehículos comerciales:

- Ora Sweet ®, Lote 6256025, caducidad junio 2018.
- Ora Plus ®, Lote 6215725, caducidad mayo 2020.

2.2 Métodos

2.2.1 Elaboración de la suspensión

2.2.1.1 Elaboración de vehículo para suspensión base

- a. Los insumos que integran el vehículo para suspensión base (SB) comprenden: carboximetilcelulosa, goma xantana, sacarosa, sorbitol, fosfato de sodio, ácido cítrico, metilparabeno y agua.
- b. Se pesan y tamizan los polvos de cada uno de los insumos, posteriormente se incorporan por completo al agua mediante agitación hasta lograr una consistencia fluida y homogénea.

2.2.1.2 Suspensiones de sildenafil de 2.5 mg/mL

A partir de principio activo puro

- I. Pesar la cantidad necesaria de citrato de SIL equivalente a 250 mg de SIL.
- II. Llevar a polvo fino y agregar gradualmente una porción del vehículo para suspender.
- III. Incorporar el principio activo y el vehículo con ayuda de un mortero y pistilo hasta formar una pasta homogénea sin grumos.
- IV. Agregar un poco más de vehículo hasta obtener un líquido fluido.
- V. Verter la suspensión elaborada a un matraz volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el resto del vehículo suspensor para obtener una suspensión de 2.5 mg/mL de sildenafil.

NOTA: el vehículo utilizado para un lote fue empleando Ora sweet: Ora plus (1:1) y para otro lote vehículo SB.

A partir de tabletas comerciales de citrato de SIL de 100 mg

- I. Tomar 2.5 tabletas de 100 mg de SIL de una marca comercial.
- II. Llevar a polvo fino y tamizar para asegurar que el tamaño de partícula sea menor o igual a 710 μm .
- III. Agregar gradualmente una porción del vehículo para suspender.
- IV. Incorporar el polvo de tabletas y el vehículo con ayuda de un mortero y pistilo hasta formar una pasta homogénea sin grumos.
- V. Agregar un poco más de vehículo hasta obtener un líquido fluido.

VI. Verter la suspensión elaborada a un matraz volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el resto del vehículo suspensor para obtener una suspensión de 2.5 mg/mL de sildenafil.

NOTA: el vehículo utilizado para un lote fue empleando Ora sweet: Ora plus (1:1) y para otro lote vehículo SB.

NOTA 2: Los pasos I al VI se repitieron para las suspensiones elaboradas con tabletas genéricas y con tabletas Viagra.

2.2.1.3 Almacenamiento

Las suspensiones obtenidas fueron almacenadas en recipientes de plástico opaco para su posterior evaluación. Se almacenaron muestras de las tres suspensiones elaboradas por triplicado a temperatura de refrigeración (4 ± 2 °C) y a temperatura ambiente (25 ± 2 °C).

Almacenamiento en frascos cerrados hasta análisis

Cada suspensión elaborada se distribuyó en 32 frascos, de estos se tomaron dos grupos de 16 frascos que se almacenaron a temperatura ambiente o temperatura de refrigeración, cada grupo estaba dividido en cuatro juegos de cuatro frascos cada uno (frasco control microbiológico, frasco cuantificación de sildenafil, frasco viscosidad, frasco pH y apariencia) que fueron evaluados en cada día de análisis. Los frascos permanecieron cerrados desde el día de la elaboración hasta el día de análisis.

Frascos analizados una vez abiertos

Posteriormente se elaboró sólo la suspensión de tabletas genéricas / vehículo SB y la suspensión de principio activo puro / vehículo SB. El volumen elaborado se distribuyó

sólo en dos grupos de dos frascos (frasco control microbiológico y frasco cuantificación de sildenafil), un grupo fue almacenado a temperatura ambiente y el otro grupo en refrigeración, cada frasco se abrió cada uno de los días de análisis y se volvió a cerrar al terminar de muestrear.

2.2.2 Evaluación fisicoquímica

Cada parámetro fue evaluado a los días 0, 15, 30 y 90 de almacenamiento; el tiempo 0 se consideró el día de elaboración.

2.2.2.1 Determinación de pH

Se realizó la calibración del potenciómetro a pH 4 y 7 previo a cada serie de determinaciones de pH, manteniendo las soluciones de referencia a 25 °C.

Se midió el pH de cada solución a los tiempos establecidos, empleando un potenciómetro (HANNA) ubicado en la Farmacia Universitaria de la FCQ, UANL.

La determinación de pH se evaluó por triplicado manteniendo las suspensiones a 25 °C

2.2.2.2 Cuantificación de sildenafil en suspensiones

Se efectuó mediante HPLC utilizando una fase estacionaria X-Bridge™ C18 4.5 x 150 mm, tamaño de partícula 5 µm, temperatura de columna 40 °C, fase móvil mezcla de acetonitrilo:fosfato de potasio 35 mM pH 6 (50:50 v/v), velocidad de flujo 1.2 mLmin⁻¹ y detector UV-Vis a 230nm.

Determinación de sildenafil en frasco cerrado hasta día de análisis

Cada día de análisis se tomaron las muestras almacenadas a temperatura ambiente y en refrigeración y se realizaron las siguientes diluciones:

- I. Agitación de la suspensión en vortex por 1 minuto.
- II. Dilución A: de la suspensión de 2.5 mg/mL se tomaron 500 μ L y se pasaron a un matraz volumétrico de 5 mL, completando el volumen con metanol:agua (55:45) para tener una concentración de 250 μ g/mL.
- III. Dilución B: de la dilución A se tomaron 240 μ L y se pasaron a un matraz volumétrico de 10 mL, completando el volumen con metanol:agua (55:45) para tener una concentración de 6,000 ng/mL.
- IV. En un vial de 1.5 mL se colocaron 370 μ L de la dilución b y se adicionó 30 μ L de metilparabeno 100,000 ng/mL en metanol 50%.
- V. Se agitó esa mezcla en vórtex por 30 segundos.
- VI. Se pasaron 350 μ L de la solución al vial del HPLC.

Determinación de sildenafil en frasco analizado una vez abierto

Cada día de análisis se tomaron las muestras almacenadas a temperatura ambiente y en refrigeración y se realizaron las diluciones repitiendo los pasos del I al VI y una vez tomada la muestra se cerró el frasco y se volvió a almacenar hasta el siguiente periodo de análisis.

2.2.2.3 Evaluación microbiológica

Cada muestra se analizó por duplicado para recuento de organismos mesofílicos aerobios en agar soya tripticaseína y para hongos filamentosos y levaduras en agar sabouraud dextrosa.

- I. Se agitó la muestra y se añadió 1 mL a un tubo estéril con tapón de rosca, se vaciaron 9 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 y se agitó hasta homogenizar.
- II. Se añadió 1 mL de la muestra diluida a una caja petri estéril y se mezcló con 20 mL de medio de cultivo.
 - a. El mezclado se realizó de la siguiente manera: 6 movimientos de derecha a izquierda, 6 en el sentido de las manecillas del reloj, 6 en sentido contrario y 6 de atrás a delante sobre una superficie lisa y horizontal hasta lograr una completa incorporación de la muestra en el medio de cultivo, cuidando que el medio no mojara la cubierta de las cajas.
- III. Se dejó solidificar sin exceder los 20 minutos.
- IV. Se incubaron las cajas en posición invertida (la tapa hacia abajo).
- V. Se contaron las colonias desarrolladas en las cajas petri seleccionadas. Reportando el promedio de las UFC/mL de las 2 cajas inoculadas por cada muestra.

2.2.2.4 Viscosidad

- I. Se colocó la suspensión en vasos de 150 mL y se mantuvo a 20 °C
- II. Se sumergió la copa Zahn hasta llenarse por completo por la suspensión

- III. Se levantó la copa a 20 cm del vaso de precipitados y se cronometró el tiempo que el flujo permaneció constante al pasar a través del orificio de la copa Zahn.
- IV. Se repitió tres veces el proceso por cada muestra.

2.2.3 Disposición de los residuos generados

Los residuos generados durante el desarrollo del proyecto se dispusieron de acuerdo con lo establecido en el Procedimiento de Manejo y Gestión de Residuos de la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL.

Residuo de tabletas en contenedor G (sólidos orgánicos), suspensiones con sildenafil y lavado del material conteniendo residuos de sildenafil en contenedor A, recipientes de almacenamiento de suspensiones en plástico impregnado y material de limpieza impregnado con sildenafil en basura industrial.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

3.1 Formulación de vehículo base

La composición de los diferentes vehículos suspensores elaborados se muestran en la tabla 5, presentando las cantidades en gramos (g) correspondientes de cada excipiente utilizado para 100 mL de vehículo.

Tabla 5

Composición de vehículos base elaborados

Insumos (g)	SB1	SB2	SB3	SB4	SB5	SB6	SB7	SB8	SB9	SB10
Sildenafil	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ácido cítrico	2	2	1	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05
Fosfato de sodio	2	2	1	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.08	0.08
Metilparabeno	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Glicerina	5	5	7.5	7.5	7.5	7.5	10	5	7.5	5
Sorbitol	15	15	15	15	15	25	18	25	20	15
Azúcar	15	15	15	15	15	10	10	5	10	10
CMC	1.0	0.75	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.3	0.1
Goma xantana	0.125	0.10	0.08	0.05	0.05	0.1	0.08	0.08	0.08	0.02
Agua purificada	cbp 100 mL									
pH	3.63	3.68	3.74	3.70	4.03	3.99	4.02	4.02	4.34	4.06

SB = suspensión base, CMC = carboximetilcelulosa, cbp = cuanto basta para, mL, = mililitros, pH = potencial de hidrógeno.

Se eligieron las suspensiones base (SB) 9 y 10 para incorporar el sildenafil y evaluar su viscosidad, pH y apariencia, para posteriormente evaluar su concentración de principio activo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

3.2 Formulación de suspensiones de sildenafil

En la tabla 6 se muestran los resultados de la incorporación de activo a la SB9 y SB10, siendo el valor de viscosidad el que influyó en la selección de la SB10 como el vehículo de elección para el almacenamiento y evaluación de estabilidad de la suspensión de sildenafil, debido a que menor viscosidad permite una fácil re-suspensión de los componentes que sedimentan, facilitando así la homogeneidad de la suspensión.

Tabla 6

Resultados de incorporación de principio activo a SB9 y SB10

Insumos (g)	SBT9	SBP9	SBT10	SBP10
Sildenafil	0.250	0.250	0.250	0.250
Ácido cítrico	0.05	0.05	0.1	0.1
Fosfato de sodio	0.08	0.08	0.3	0.3
Metilparabeno	0.1	0.1	0.1	0.1
Glicerina	7.5	7.5	7.5	7.5
Sorbitol	20	20	15	15
Azúcar	10	10	15	15
CMC	0.3	0.3	0.5	0.5
Goma xantana	0.08	0.08	0.05	0.05
Agua purificada	cbp 100 mL			
pH	4.34	4.34	4.02	4.02
Viscosidad (cSt)	48.02	39.20	30.04	29.05

Color	Azul	Turbio (ligeramente blanco)	Azul	Turbio (ligeramente blanco)
--------------	------	-----------------------------------	------	-----------------------------------

SBT9= suspensión base 9 con sildenafil a partir de tabletas comerciales, SBP9= suspensión base 9 con sildenafil a partir de citrato de sildenafil como materia prima, SBT10= suspensión base 10 con sildenafil a partir de tabletas comerciales, SBP10= suspensión base 10 con sildenafil a partir de citrato de sildenafil como materia prima, CMC= carboximetilcelulosa, cbp= cuanto baste para, mL,= mililitros, pH= potencial de hidrógeno, cSt= centistokes.

La SB10 (figura 6) elegida como vehículo suspensor tiene apariencia translúcida, ligeramente amarilla y sin partículas suspendidas; al ser incorporado el citrato de sildenafil puro a la SB10 presentó turbidez y color blanco (figura 7), no forma precipitado después 10 minutos en reposo. Sin embargo, las suspensiones a las que se incorporaron tabletas de sildenafil tenían coloración celeste debido al colorante de la película que recubre las tabletas (figura 8), además de ser una suspensión turbia y con partículas suspendidas que se pueden observar a simple vista.



Figura 6. Suspensión base 10

Vehículo suspensor base (SB)

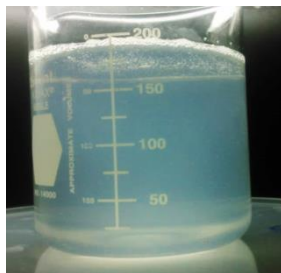


Figura 7. Suspensión 2.5 mg mg/mL de citrato de sildenafil en polvo en suspensión base 10



Figura 8. Suspensión 2.5 mg mg/mL de citrato de sildenafil a partir de tabletas con recubierta azul en suspensión base 10

Una vez elegida la SB10 para incorporar el principio activo se elaboraron 2000 mL por lote de suspensión con sildenafil a partir de tabletas y suspensión con sildenafil a partir de principio activo puro, cada una por triplicado. Se almacenaron en 32 frascos de plástico de 60 mL de cada uno, de estos se tomaron dos grupos de 16 frascos que se almacenaron a temperatura ambiente o temperatura de refrigeración, cada grupo estaba dividido en cuatro juegos de cuatro frascos cada uno (frasco control microbiológico, frasco cuantificación de sildenafil, frasco viscosidad, frasco pH y apariencia) que fueron evaluados en cada día de análisis. Los frascos permanecieron cerrados desde el día de la elaboración hasta el día de análisis.

3.3 Evaluación de pH

Los resultados de evaluación de pH durante el tiempo de almacenamiento se muestran en la tabla 7, reportando los valores promedio de los tres lotes de cada suspensión + desviación estándar almacenados en condiciones de refrigeración y a temperatura ambiente. Todas las suspensiones evaluadas permanecieron en el rango de pH entre 3.5 y 4.5, óptimo para suspensiones de sildenafil.

Tabla 7

Evaluación de pH

Muestra		Los resultados de pH se muestran \pm desviación estándar			
		día 0	día 14	día 30	día 90
Suspensión: principio activo puro y vehículo comercial	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	3.90 ± 0.04	3.96 ± 0.03	3.92 ± 0.01	3.98 ± 0.05
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	3.90 ± 0.04	4.01 ± 0.01	3.87 ± 0.02	4.00 ± 0.07
Suspensión: tabletas genéricas y vehículo comercial	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	3.92 ± 0.07	3.98 ± 0.01	3.89 ± 0.01	3.99 ± 0.04
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	3.92 ± 0.07	4.08 ± 0.03	3.91 ± 0.08	4.02 ± 0.03
Suspensión: tabletas Viagra® y vehículo comercial	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	3.98 ± 0.03	4.02 ± 0.01	4.02 ± 0.02	4.02 ± 0.05
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	3.98 ± 0.03	3.98 ± 0.03	4.03 ± 0.04	3.94 ± 0.02
Suspensión: principio activo puro y suspensión base	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	4.15 ± 0.03	3.96 ± 0.05	3.97 ± 0.02	4.17 ± 0.07
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	4.15 ± 0.03	4.06 ± 0.01	4.01 ± 0.05	3.89 ± 0.01
Suspensión: tabletas genéricas y suspensión base	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	4.22 ± 0.03	3.97 ± 0.01	4.01 ± 0.01	4.07 ± 0.04
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	4.22 ± 0.03	4.08 ± 0.03	3.93 ± 0.02	4.02 ± 0.03
Suspensión: tabletas Viagra® y suspensión base	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	4.12 ± 0.04	4.01 ± 0.01	3.97 ± 0.03	4.05 ± 0.03
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	4.12 ± 0.04	4.04 ± 0.03	3.98 ± 0.02	4.03 ± 0.03

Condiciones de almacenamiento: $4 \pm 2^\circ\text{C}$ = temperatura de refrigeración, $25 \pm 2^\circ\text{C}$ = temperatura ambiente

3.4 Evaluación de la viscosidad

Los resultados de la evaluación de la viscosidad de las suspensiones durante el tiempo de almacenamiento se muestran en la tabla 8, reportando los valores promedio centistokes (cSt) de los tres lotes de cada suspensión \pm desviación estándar almacenados en condiciones de refrigeración y a temperatura ambiente.

Tabla 8

Evaluación de la viscosidad

Muestra		La viscosidad se presenta en cSt= centistokes \pm DS			
		día 0	día 14	día 30	día 90
Suspensión: principio activo puro y vehículo comercial	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	40.60 ± 2.06	40.46 ± 0.99	41.12 ± 2.02	43.19 ± 3.84
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	40.60 ± 2.06	41.38 ± 0.19	40.42 ± 1.23	41.83 ± 7.03
Suspensión: tabletas genéricas y vehículo comercial	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	48.25 ± 2.89	51.21 ± 4.66	49.43 ± 1.57	48.73 ± 3.21
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	48.25 ± 2.89	51.58 ± 6.84	47.33 ± 4.99	51.81 ± 4.92
Suspensión: tabletas Viagra® y vehículo comercial	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	47.53 ± 3.52	49.98 ± 2.53	49.25 ± 5.83	51.58 ± 5.82
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	47.53 ± 3.52	48.93 ± 3.94	49.47 ± 4.43	47.84 ± 5.91
Suspensión: principio activo puro y suspensión base	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	38.82 ± 1.20	31.21 ± 4.66	39.43 ± 1.57	37.46 ± 3.16
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	38.82 ± 1.20	31.58 ± 6.84	37.33 ± 4.99	35.18 ± 2.17
Suspensión: tabletas genéricas y suspensión base	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	39.94 ± 2.95	36.51 ± 1.76	38.97 ± 2.14	39.12 ± 3.32
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	39.94 ± 2.95	33.25 ± 4.55	35.85 ± 3.58	39.25 ± 0.89
Suspensión: tabletas Viagra® y suspensión base	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	37.23 ± 2.18	34.21 ± 2.47	39.83 ± 4.31	39.97 ± 5.43
	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	37.23 ± 2.18	35.35 ± 3.55	37.45 ± 2.87	38.27 ± 7.82

Los resultados se presentan en cSt= centistokes. Condiciones de almacenamiento: $4 \pm 2^\circ\text{C}$ = temperatura de refrigeración, $25 \pm 2^\circ\text{C}$ = temperatura ambiente.

Las suspensiones almacenadas en refrigeración eran muy espesas al momento en el que se sacaban del refrigerador, lo que dificultaba un poco la redispersión del sedimento de las suspensiones. Al aumentar la temperatura la viscosidad aparente disminuía, facilitando su redispersión.

3.5 Cuantificación de sildenafil

Los frascos permanecieron cerrados hasta el día de la evaluación, se consideró el día de elaboración como día cero tomando el valor obtenido de sildenafil en ese día como 100% de principio activo, posterior a esa determinación se repitió el análisis los días 14, 30 y 90 de almacenamiento.

De acuerdo a lo establecido en la FEUM, se consideran estables las suspensiones orales si el principio activo se encuentra presente en un $100 \pm 10\%$.

En la tabla 9 se muestran los resultados de la cuantificación de sildenafil en las suspensiones, durante su almacenamiento en refrigeración (4 ± 2 °C), reportando los resultados promedio de las determinaciones \pm desviación estándar.

Las tres suspensiones elaboradas con vehículo SB permanecieron estables durante los 90 días de almacenamiento en refrigeración.

Tabla 9

Cuantificación de sildenafil en suspensiones almacenadas en refrigeración

Muestra	Cuantificación de sildenafil en % \pm DS			
	día 0	día 14	día 30	día 90
Suspensión: principio activo puro y vehículo comercial	100.00	109.97 \pm 0.08	110.67 \pm 0.47	78.67 \pm 0.11
Suspensión: tabletas genéricas y vehículo comercial	100.00	113.63 \pm 0.05	112.38 \pm 0.13	127.30 \pm 0.70
Suspensión: tabletas Viagra® y vehículo comercial	100.00	108.39 \pm 0.12	113.20 \pm 0.04	116.24 \pm 0.03
Suspensión: principio activo puro y suspensión base	100.00	98.91 \pm 0.03	109.71 \pm 0.10	101.69 \pm 0.09
Suspensión: tabletas genéricas y suspensión base	100.00	93.57 \pm 0.16	102.56 \pm 0.07	96.21 \pm 0.04
Suspensión: tabletas Viagra® y suspensión base	100.00	97.78 \pm 0.17	107.23 \pm 0.26	100.90 \pm 0.7

Condiciones de almacenamiento: 4 ± 2 °C = temperatura de refrigeración; principio activo puro: citrato de sildenafil; tabletas genéricas: Laboratorios ULTRA; vehículo comercial: ora sweet:ora plus (1:1); suspensión base: vehículo elaborado en este estudio

En la tabla 10 se muestran los resultados de la cuantificación de sildenafil en las suspensiones, durante su almacenamiento en a temperatura ambiente (25 ± 2 °C), reportando los resultados promedio de las determinaciones \pm desviación estándar.

En esta tabla se aprecia que la suspensión elaborada con tabletas genéricas de sildenafil incorporadas en un vehículo comercial permanece estable los 90 días de almacenamiento a temperatura ambiente al igual que la suspensión elaborada con principio activo puro incorporándose en el vehículo SB.

Tabla 10

Cuantificación de sildenafil en suspensiones almacenadas a temperatura ambiente

Muestra	Cuantificación de sildenafil se muestra en % \pm DS			
	día 0	día 14	día 30	día 90
Suspensión: principio activo puro y vehículo comercial	100.00	118.32 \pm 0.26	116.98 \pm 0.28	96.05 \pm 0.39
Suspensión: tabletas genéricas y vehículo comercial	100.00	101.27 \pm 0.06	107.37 \pm 0.30	90.25 \pm 0.14
Suspensión: tabletas Viagra® y vehículo comercial	100.00	123.69 \pm 0.12	93.81 \pm 0.36	107.85 \pm 0.43
Suspensión: principio activo puro y suspensión base	100.00	109.86 \pm 0.71	108.62 \pm 0.45	93.07 \pm 0.22
Suspensión: tabletas genéricas y suspensión base	100.00	110.04 \pm 0.13	137.27 \pm 0.08	122.86 \pm 0.13
Suspensión: tabletas Viagra® y suspensión base	100.00	100.54 \pm 0.19	107.29 \pm 0.35	115.29 \pm 0.32

Condiciones de almacenamiento: 25 \pm 2 °C = temperatura ambiente; principio activo puro: citrato de sildenafil; tabletas genéricas: Laboratorios ULTRA; vehículo comercial: ora sweet:ora plus (1:1); suspensión base: vehículo elaborado en este estudio

Por otro lado, se repitió el estudio de estabilidad en 4 de las suspensiones elaboradas, evaluando también la degradación de sildenafil durante 30 días de almacenamiento en temperatura ambiente o refrigeración. Los recipientes utilizados se abrieron el día cero de análisis, y ese mismo frasco se abrió y cerró cada que se repitió el estudio, tratando de simular de esta manera las condiciones en las que un paciente manejaría el frasco al almacenarse en casa.

Los resultados de evaluación de concentración de sildenafil durante el tiempo de almacenamiento se muestran en la tabla 11, reportando los porcentajes promedio de los tres lotes de cada suspensión \pm desviación estándar. Considerando la concentración del día elaboración (día cero), como el 100%. Las suspensiones elaboradas con principio activo puro y suspensión base permanecieron estables por 14 días una vez abierto el frasco, mientras que las suspensiones elaboradas con tabletas y suspensión base no fueron estables por más de 7 días.

Tabla 11

Cuantificación de sildenafil en suspensiones con frasco abierto

Muestra	Cuantificación de sildenafil se muestra en % \pm DS			
	día 0	día 7	día 14	día 30
Suspensión con tabletas y SB (4 ± 2 °C)	100.00	91.08 ± 1.76	86.52 ± 4.39	71.41 ± 5.09
Suspensión con tabletas y SB (25 ± 2 °C)	100.00	99.78 ± 3.15	88.02 ± 0.91	75.82 ± 2.08
Suspensión con principio activo puro y SB (4 ± 2 °C)	100.00	105.66 ± 8.32	94.07 ± 7.07	81.18 ± 2.02
Suspensión con principio activo puro y SB (25 ± 2 °C)	100.00	99.91 ± 1.40	91.66 ± 7.24	84.28 ± 5.98

Condiciones de almacenamiento: 4 ± 2 °C = temperatura de refrigeración, 25 ± 2 °C = temperatura ambiente.

3.6 Evaluación microbiológica

La calidad microbiológica de las suspensiones de sildenafil y suspensión base durante el tiempo de almacenamiento se determinó evaluando el crecimiento de hongos, levaduras y bacterias mesofílicas aerobias.

En la tabla 12 se presentan los resultados del crecimiento de bacterias mesofílicas aerobias de las suspensiones con frasco cerrado, evaluadas en los 90 días de almacenamiento, sin presentarse crecimiento en las suspensiones evaluadas.

Tabla 12

Evaluación microbiológica: Bacterias mesofílicas aeróbicas

Muestra		El crecimiento de bacterias mesofílicas aerobias se muestra como UFC/mL			
		día 0	día 14	día 30	día 90
Suspensión: principio activo puro y vehículo comercial	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
Suspensión: tabletas genéricas y vehículo comercial	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
Suspensión: tabletas Viagra ® y vehículo comercial	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
Suspensión: principio activo puro y suspensión base	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
Suspensión: tabletas genéricas y suspensión base	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
Suspensión: tabletas Viagra ® y suspensión base	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<100	<100	<100	<100

Los resultados se muestran en UFC/mL= unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra. Condiciones de almacenamiento: $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ = temperatura de refrigeración, $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ = temperatura ambiente.

Los resultados de la evaluación del crecimiento de hongos y levaduras en las suspensiones almacenadas por 90 días en frascos cerrados se muestran en la tabla 13, mostrando que no hubo crecimiento microbiano en ninguna suspensión durante el tiempo de almacenamiento.

Tabla 13

Evaluación microbiológica: Hongos y levaduras

Muestra		El crecimiento de hongos y levaduras se muestra como UFC/mL			
		día 0	día 14	día 30	día 90
Suspensión: principio activo puro y vehículo comercial	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
Suspensión: tabletas genéricas y vehículo comercial	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
Suspensión: tabletas Viagra® y vehículo comercial	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
Suspensión: principio activo puro y suspensión base	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
Suspensión: tabletas genéricas y suspensión base	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
Suspensión: tabletas Viagra® y suspensión base	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10
	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	<10	<10	<10	<10

Los resultados se muestran en UFC/mL= unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra. Condiciones de almacenamiento: $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ = temperatura de refrigeración, $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ = temperatura ambiente.

Sólo cuatro suspensiones se sometieron a evaluación microbiológica durante el periodo de almacenamiento, los resultados de la tabla 14 muestran que no hubo crecimiento microbiano en las suspensiones almacenadas en frascos que se abrieron y cerraron desde la primera evaluación.

Tabla 14

Evaluación microbiológica en suspensiones con frascos abiertos

A evaluar	Muestra	El crecimiento de microorganismos se muestra como UFC/mL					
		día 0	día 7	día 15	día 30	día 60	día 90
Bacterias mesofílicas aeróbicas	Suspensión con PA puro (25 ± 2 °C)	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	Suspensión con PA puro (4 ± 2 °C)	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	Suspensión con tabletas (25 ± 2 °C)	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	Suspensión con tabletas (4 ± 2 °C)	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	Suspensión base sin principio activo	<100	<100	<100	<100	<100	<100
Hongos y levaduras	Suspensión con PA puro (25 ± 2 °C)	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	Suspensión con PA puro (4 ± 2 °C)	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	Suspensión con tabletas (25 ± 2 °C)	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	Suspensión con tabletas (4 ± 2 °C)	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	Suspensión base sin principio activo	<10	<10	<10	<10	<10	<10

Los resultados se muestran en UFC/mL= unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra. Condiciones de almacenamiento: 4 ± 2 °C = temperatura de refrigeración, 25 ± 2 °C = temperatura ambiente.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Formulación del vehículo base

Un vehículo para suspensión debe tener insumos que faciliten la incorporación, estabilidad y re-suspensión del principio activo y proporcionar viscosidad adecuada. Esto se logra con la adición de agentes humectantes, agentes floculantes y modificadores de viscosidad. Aunado a esto, una suspensión medicamentosa debe estar libre de crecimiento microbiano mediante la incorporación de conservadores (*Aulton, 2004*).

Vehículos comerciales como Ora Sweet y Ora Plus se utilizan para la elaboración de fórmulas extemporáneas de una gran variedad de medicamentos incluido el sildenafil utilizando tabletas comerciales para su elaboración. Sin embargo, debido al elevado costo de estos vehículos comerciales y la necesidad de importar estos productos, se dificulta su adquisición para una gran parte de la población que lo requiere (*Nahata et al., 2006*; *Melkoumov et al., 2011*; *Gao et al., 2014*).

Uno de los vehículos empleados en la elaboración de suspensiones extemporáneas es el jarabe base, ya que su elevada concentración de azúcar proporciona la viscosidad

adecuada para suspender algunos medicamentos además de enmascarar el sabor de los principios activos (Provenza *et al.*, 2013; Roque *et al.*, 2013).

El vehículo elaborado en el presente estudio contiene los espesantes empleados en la mezcla de jarabe base:solución de CMC al 1% en proporción 1:1 así como en los vehículos comerciales Ora Sweet y Ora Plus, esto con el fin de mantener la viscosidad necesaria en una suspensión oral y el pH adecuado para que el SIL se mantenga estable por el tiempo de almacenamiento, también contiene edulcorantes necesarios que ayudarán a enmascarar el sabor del principio activo en la suspensión, ya que ésta se dirige a población pediátrica, con el fin de poder incorporar en este vehículo base principios activos como el sildenafil para tener alternativas económicas y de calidad para la elaboración de fórmulas extemporáneas (Nahatha *et al.*, 2006).

4.2 Formulación de suspensión de sildenafil

En este estudio se utilizó un vehículo elaborado en el laboratorio magistral de la Farmacia Universitaria “QFB Emilia E. Vázquez Farías” de la Facultad de Ciencias Químicas para incorporar el citrato de sildenafil a partir de tabletas comerciales, así como el principio activo puro.

Se ha reportado el uso de una mezcla de jarabe base:solución de CMC al 1% en proporción 1:1 para elaborar suspensiones orales de citrato de sildenafil a partir de tabletas comerciales y principio activo puro. Además de la incorporación de citrato de sildenafil

en forma de tabletas comerciales en los vehículos comerciales Ora Sweet:Ora Plus proporción 1:1 (Nahata *et al.*, 2006; Gao *et al.*, 2014; USP 37, 2014).

La concentración a la que se elaboró esta suspensión fue de 2.5 mg/mL debido a que la solubilidad del citrato de sildenafil es de 2.5 mg/ mL, observando esta misma concentración de SIL en las suspensiones elaboradas con otros vehículos suspensores (Nahata *et al.*, 2006; Sae *et al.*, 2015; USP 37, 2014).

La apariencia física de las suspensiones elaboradas a partir de tabletas comerciales mantuvo una coloración azul debido al colorante de la recubierta de la tableta de sildenafil, esta coloración se mantiene por los 90 días de almacenamiento. Por otro lado, la elaboración de suspensiones a partir de tabletas de sildenafil empleando Ora Sweet y Ora Plus como vehículo mantiene una coloración distinta, observándose suspensiones ligeramente rosadas esto debido a la coloración del Ora Plus (blanco opaco) y del Ora Sweet (rosa translúcido), este color permaneció el tiempo de estudio (Nahata *et al.*, 2006; Gao *et al.*, 2014; USP 37, 2014).

Se pudo observar que la coloración azul de las suspensiones elaboradas a partir de tabletas fue más intensa en las suspensiones almacenadas en refrigeración que en las almacenadas a temperatura ambiente, lo que indica que temperaturas menores favorecen la conservación del color en las suspensiones.

En el caso de la suspensión elaborada a partir del principio activo puro se obtienen suspensiones con la coloración propia del vehículo ya que no contienen colorantes adicionados en el vehículo ni en el citrato de sildenafil en polvo.

4.3 Evaluación de pH

El pH de una suspensión extemporánea de sildenafil debe variar entre 3.5 y 4.5 de acuerdo a lo establecido en la USP 37. Las suspensiones evaluadas en el presente estudio presentaron un pH entre 3.8 y 4.3 al ser elaboradas a partir de tabletas y de citrato de sildenafil puro, tanto al emplear vehículos comerciales como el vehículo SB. Durante el tiempo de almacenamiento el pH no excedió los límites establecidos de acuerdo a los lineamientos oficiales. De igual manera, en el estudio de Sae y colaboradores las suspensiones elaboradas se mantuvieron dentro del rango de pH de 3.5 a 4.5 (Sae *et al.*, 2015; USP 37, 2014).

4.4 Evaluación de viscosidad

- Suspensiones elaboradas con principio activo puro

Las suspensiones elaboradas con Ora sweet y Ora plus presentaron una viscosidad inicial de 40 cSt, sin exceder este valor durante los 90 días de almacenamiento. A diferencia de la suspensión elaborada con el vehículo SB que mostró viscosidad inicial de 38 cSt, manteniéndose entre 31 y 40 cSt durante el periodo de almacenamiento. En este parámetro se puede observar que las suspensiones elaboradas con los vehículos comerciales fueron más viscosas que las elaboradas con el vehículo SB.

- Suspensiones elaboradas con tabletas

Durante el periodo de almacenamiento, las suspensiones que emplearon Ora sweet y Ora plus como vehículo permanecieron en un rango de 48 a 52 cSt cuando fueron elaboradas con tabletas genéricas y entre 47 y 52 cSt al elaborarse con tabletas Viagra. En cambio, las suspensiones que se elaboraron utilizando el vehículo SB presentaban menor viscosidad, manteniéndose entre 33 y 40 cSt las suspensiones que se elaboraron con tabletas genéricas y entre 34 y 40 cSt las suspensiones que utilizaron tabletas Viagra, dejando en evidencia, que las suspensiones elaboradas con vehículos comerciales son más viscosas que las elaboradas con el vehículo SB.

Uno de los posibles factores que puede interferir en el aumento de la viscosidad de las suspensiones es la cantidad de polvos añadidos, ya que las suspensiones elaboradas con tabletas presentaron una mayor viscosidad que las suspensiones elaboradas sólo con principio activo. A pesar de que todas las suspensiones fueron elaboradas a la misma concentración de sildenafil, es importante mencionar que en las suspensiones que se utilizó sólo citrato de sildenafil la cantidad de polvo añadido al vehículo base fue alrededor de cinco veces menos comparado con la cantidad de polvo equivalente a sildenafil obtenido de las tabletas genéricas o de patente, ya que ambas además de contener el principio activo contienen el resto de los excipientes que dan lugar a la formación de tabletas. Li y colaboradores también observaron este aumento de viscosidad en las suspensiones extemporáneas de erlotinib y lapatinib que elaboraron en su estudio, atribuyendo este aumento de viscosidad a la gran cantidad de polvo que se debía agregar a las suspensiones para alcanzar una concentración de principio activo adecuada (Li *et al.*, 2016).

- Almacenamiento en refrigeración y temperatura ambiente

En los resultados obtenidos en la medición de viscosidad en las suspensiones, no se aprecia un cambio significativo en los resultados de las suspensiones almacenadas a temperatura ambiente al ser comparadas con sus homólogas almacenadas en refrigeración, esto debido a que la medición se realizó a 20 ± 0.1 °C, sin embargo, es importante mencionar que al momento de retirar de refrigeración las suspensiones presentaban una viscosidad mucho mayor, dificultando su manipulación y como resultado, obteniendo resultados variables al momento de cuantificar la concentración de sildenafil. Li y colaboradores, al igual que este estudio, observaron una mayor viscosidad al evaluar suspensiones almacenadas en refrigeración (Li *et. al.*, 2016).

Evaluar la viscosidad de un producto con fines analíticos nos indica seguir métodos establecidos y estandarizados que indica mantener el control de factores que puedan interferir en los resultados, tales como la temperatura, sin embargo, en la práctica diaria que se tendrá del producto elaborado en este estudio, no se cumplirán condiciones controladas de temperatura, ya que en caso de que el paciente o su cuidador llegaran a refrigerar el medicamento tendrían un aumento de la viscosidad, lo que se daría como resultado una mala dosificación que pudiera afectar en la eficacia del medicamento.

4.6 Cuantificación de sildenafil en suspensiones

Análisis en frascos cerrados

- Suspensiones de principio activo puro y Ora sweet:Ora plus (1:1)

A los 15 días de almacenarse esta suspensión en refrigeración se observa una variación que va del 78% al 110% de sildenafil en la suspensión, al compararse esos resultados con los de la suspensión almacenada a temperatura ambiente se observa que los resultados van del 96% al 118% durante los 90 días de almacenamiento. Por tal motivo, ninguna de las suspensiones elaboradas en este estudio utilizando vehículos comerciales y polvo puro cumplen con la prueba de estabilidad, siendo la viscosidad del producto y la cantidad de sólidos incorporados, los posibles factores que impiden que se mantenga un líquido homogéneo durante el tiempo de almacenamiento (USP 37, 2014). A diferencia de los resultados obtenidos en el estudio de Geiger y colaboradores, quienes emplearon citrato de sildenafil y *SyrSpend® SF*, un vehículo comercial para elaborar suspensiones de sildenafil que permanecieron estables por 92 días de almacenamiento en refrigeración y a temperatura ambiente (Geiger *et al.*, 2018).

- Suspensiones de tabletas Viagra y Ora sweet:Ora plus (1:1)

Al comparar estas suspensiones almacenadas en refrigeración o temperatura ambiente se observa que las suspensiones almacenadas en refrigeración varían del 100% al 116% durante los 90 días de almacenamiento, manteniéndose dentro de los límites

establecidos sólo durante 15 días de almacenamiento, mientras que las suspensiones almacenadas a temperatura ambiente permanecieron estables por 90 días manteniendo la concentración de sildenafil entre 90% y 110%, sin embargo, se determinó una concentración de 123% de sildenafil en la suspensión a las 14 días de almacenamiento, descartando este resultado debido a que en determinaciones posteriores se siguieron obteniendo valores dentro de los límites permisibles (USP 37, 2014).

- Suspensiones de tabletas genéricas y Ora sweet:Ora plus (1:1)

En las suspensiones almacenadas en refrigeración se observaron concentraciones por encima de 110% de sildenafil a partir del día 14 de almacenamiento variando del 113% al 127%, sin embargo, las suspensiones almacenadas a temperatura ambiente permanecieron estables dentro de los 90 días de almacenamiento. Es importante mencionar que los excipientes contenidos en las tabletas aunados a los excipientes del vehículo en refrigeración pueden interferir en la viscosidad de la suspensión y de esta manera también afectar la homogeneidad de la muestra para la cuantificación del principio activo.

A diferencia de este estudio, los resultados de Nahata y colaboradores muestran suspensiones de sildenafil estables por 90 días al ser elaboradas a partir de tabletas y vehículos comerciales como Ora sweet y Ora plus (Nahata *et al.*, 2006; USP 37, 2014).

- Suspensiones de principio activo puro y vehículo SB

Las suspensiones almacenadas a temperatura ambiente al igual que las almacenadas en refrigeración permanecieron entre el 90% y 109% de sildenafil durante los 90 días de almacenamiento, mostrando de esta manera que el vehículo elaborado en este estudio puede mantener estables suspensiones extemporáneas de sildenafil a partir de principio activo puro por al menos tres meses sin importar si se almacenan en refrigeración o temperatura ambiente.

- Suspensiones de tabletas Viagra y vehículo SB

Las suspensiones almacenadas en refrigeración permanecieron entre 97% y 107% de sildenafil durante los 90 días de estudio, mientras que las almacenadas a temperatura ambiente permanecieron estables durante sólo 30 días, ya que al hacerla determinación de sildenafil al día 90 de análisis se obtuvo 115%, superando de esta manera el límite establecido por la USP. Los resultados muestran que la suspensión elaborada con la suspensión base y el medicamento innovador es estable por tres meses en condiciones de refrigeración.

- Suspensiones de tabletas genéricas y vehículo SB

Las suspensiones elaboradas con el vehículo SB e incorporando el sildenafil a partir de tabletas genéricas son estables por 90 días en refrigeración, sin embargo, las suspensiones almacenadas a temperatura ambiente no cumplieron con los criterios de aceptación (90% a 110% de sildenafil), ya que la cantidad obtenida de sildenafil durante los 90 días de almacenamiento se mantuvo entre 100% y 137% de sildenafil.

Nahatha y colaboradores, emplearon un vehículo elaborado con una mezcla 1:1 de CMC 1% y jarabe base para incorporar tabletas de sildenafil, demostrando que se mantuvo suspensiones extemporáneas de sildenafil estables por al menos 90 días de almacenamiento, tanto a temperatura ambiente como de refrigeración (Nahatha *et al.*, 2006).

No obstante, se debe considerar que la elaboración de tabletas incluye, por lo general, excipientes similares en su formulación, sin embargo, no siempre son los mismos o no en las mismas proporciones, generando de esta manera cambios significativos en los resultados obtenidos de las suspensiones elaboradas con tabletas genéricas o con tabletas innovadoras.

Análisis en frascos abiertos

- Suspensiones de principio activo puro y vehículo SB

Durante la administración del medicamento el paciente o cuidador no tiene acceso a envases de dosis unitaria, sino a envases de dosis múltiple (Arboleya *et al.*, 2016), esto ocasiona que una vez que comienza a estar en uso el medicamento, el frasco se encuentra en constante apertura, ocasionando de esta manera, que la suspensión entre en contacto con el dosificador, las condiciones ambientales y otros factores que dependerán del uso específico que le otorgue el paciente o cuidador al medicamento. Por tal motivo, se trató de simular estas condiciones al hacer la cuantificación de sildenafil durante 30 días de almacenamiento tomando muestra del mismo frasco que se abrió en el día cero de análisis.

Se observó que las suspensiones elaboradas a partir de principio activo puro y vehículo elaborado en este estudio permanecieron estables durante 14 días al analizarse el frasco abierto, ya sea al almacenarse en refrigeración (variación del 94% al 100% de sildenafil) o a temperatura ambiente (91% al 100% de sildenafil). Al día 30 de almacenamiento, estas suspensiones ya no contenían la cantidad mínima necesaria de principio activo según requerimientos farmacopeicos, al igual que Roque y colaboradores, quienes muestran que las suspensiones elaboradas en su estudio pueden ser utilizadas por 14 días una vez abierto el recipiente, sin embargo, en su estudio las suspensiones extemporáneas fueron elaboradas a partir de tabletas (Roque *et al*, 2013).

- Suspensiones de tabletas genéricas y vehículo SB

En el día cero se consideró la concentración de sildenafil en las suspensiones como el 100%, en las determinaciones posteriores se pudo apreciar que la suspensión elaborada a partir de tabletas podría ser utilizada hasta por una semana una vez abierto el frasco, ya que a los 14 días de almacenamiento, la concentración de sildenafil no contenía la cantidad mínima de principio activo (90% al 110%) indicado tanto en la Farmacopea Mexicana como en la Farmacopea Americana, a diferencia de otros autores quienes mostraron en sus estudios que las suspensiones que elaboraron podrían ser utilizadas hasta 14 días una vez abierto el recipiente (Provenza *et al.*, 2013; Sae *et al.*, 2015).

4.7 Evaluación microbiológica

El vehículo base elaborado fue almacenado en refrigeración y a temperatura ambiente hasta por 3 meses de almacenamiento y la evaluación de su calidad microbiana mostró ser libre de crecimiento microbiano, al igual que Provenza y colaboradores quienes obtuvieron suspensiones libres de crecimiento microbiano después de tres meses de almacenamiento. De igual manera, las suspensiones elaboradas en este estudio fueron almacenadas a 4 ± 2 °C y 25 ± 2 °C, y se evaluó la calidad microbiana durante 3 meses de almacenamiento una vez abierto el recipiente y también al mantener el frasco cerrado hasta el día de análisis, obteniendo suspensiones libres de microorganismos en el tiempo de evaluación al igual que lo reportado en suspensiones de sildenafil elaboradas con otro tipo de vehículos, esto debido a la incorporación de conservadores en la formulación aunado a las buenas prácticas de elaboración de estas suspensiones (Provenza *et al.*, 2013; Roque *et al.*, 2013; Sae *et al.*, 2015).

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se elaboró un vehículo destinado para la elaboración de suspensiones extemporáneas de sildenafil para uso pediátrico obteniendo una solución translúcida con una ligera coloración amarilla sin partículas suspendidas visibles, con un pH de 4.06, una viscosidad de 43.4 cSt, una densidad de 1.17 g/mL y libre de crecimiento microbiano durante tres meses de almacenamiento.

Se estandarizó la técnica de elaboración del vehículo base para suspensión, así como su incorporación con el principio activo, ya sea en forma de tabletas o de polvo puro.

Se logró la incorporación de citrato de sildenafil a partir de tabletas comerciales trituradas y principio activo puro en el vehículo base elaborado. Siendo almacenadas posteriormente a temperatura ambiente y temperatura de refrigeración.

Al incorporar las tabletas al vehículo SB se obtuvo una formulación extemporánea líquida con una coloración azul, sin cambio de apariencia física durante los 3 meses de

almacenamiento en condiciones de refrigeración y de temperatura ambiente. La suspensión fue elaborada con un pH inicial de 4.22, una densidad de 1.16 g/mL. una viscosidad de 39.94 cSt, la concentración de sildenafil fue de 2.5 mg/ mL.

Además, se logró incorporar citrato de sildenafil puro obteniendo suspensiones sin color, claras y translúcidas sin mostrar cambio de apariencia física durante los 3 meses de almacenamiento en condiciones de refrigeración y de temperatura ambiente. La suspensión fue elaborada con un pH inicial de 4.15, una densidad de 1.16 g/mL. una viscosidad de 29.82 cSt, su concentración fue de 2.5 mg/ mL.

Se evaluó la calidad microbiana de ambas suspensiones en las diferentes condiciones de almacenamiento, sin encontrar crecimiento microbiano en ellas por un lapso de tres meses de almacenamiento.

Las suspensiones fueron libres de crecimiento microbiano y mantuvieron características similares en pH y densidad, tanto las almacenadas a temperatura ambiente como las de refrigeración. El aumento en la viscosidad se vio reflejada en las suspensiones elaboradas con tabletas comparadas con las elaboradas con el principio activo puro, esto debido a los excipientes de las tabletas.

El vehículo SB permite la incorporación de citrato de sildenafil tanto en forma de tabletas comerciales como en polvo puro, manteniendo suspensiones estables, siendo así una alternativa en los vehículos empleados para estas formulaciones extemporáneas, proporcionando así una opción más económica para los pacientes que requieren el consumo de estos medicamentos de manera crónica.

En este estudio se presentó una mayor variabilidad en cuanto a la estabilidad de las suspensiones al ser preparadas empleando Ora sweet y Ora plus, en comparación con las elaboradas con el vehículo SB. En las suspensiones elaboradas con vehículos comerciales no permanecieron estables por más de 14 días las suspensiones que se almacenaron en refrigeración, a diferencia de las suspensiones almacenadas a temperatura ambiente si permanecieron estables por 90 días al menos en el caso de las suspensiones elaboradas con tabletas genéricas.

Se evaluó la estabilidad de las suspensiones, demostrando que las elaboradas con vehículo SB y principio activo puro son estables por 14 días una vez abierto el frasco, sin importar si se almacena en refrigeración o a temperatura ambiente, y que las suspensiones elaboradas con vehículo SB y tabletas genéricas son estables sólo una semana al ser abierto el frasco.

El uso de un vehículo elaborado magistralmente es una opción más económica que usar vehículos comerciales de origen extranjero, de esta manera hace más accesible la obtención de fórmulas magistrales de sildenafil para uso pediátrico asegurando ser una opción que brindará productos estables en los tiempos mencionados.

Se obtuvo una forma farmacéutica líquida de sildenafil que facilita la administración a pacientes pediátricos con problemas de hipertensión y logrando una dosificación adecuada basada en el peso del paciente.

Con base en los resultados de este estudio, y conociendo la dosificación de cada paciente, se podrá brindar una atención farmacéutica más completa al momento de

dispensar formulaciones extemporáneas de sildenafil, ya que podrá considerarse la estabilidad de las suspensiones al elaborarse con el vehículo SB.

Este estudio es un punto de partida para seguir evaluando la estabilidad de suspensiones con uno o más fármacos incorporándolos en vehículos elaborados en laboratorios magistrales con opciones más económicas para terapia.

CAPÍTULO 6

REFERENCIAS

- Araujo, A. A., Coelho, G. B., Silva, L. G., Comparative bioavailability of two
extemporaneous solid formulations of carbamazepine against the innovator in
Mexican healthy subjects. *J. Bioequiv. Availab.* 6: 033-037. (2014).
- Arbolea, C. H., Zavala, S. A. M., Hernández, F. A. M., González, H. D. J. La delgada
línea entre lo legal e ilegal en el reenvasado de los medicamentos orales. *Panam
Salud Pública.* 6: 366-371. (2016).
- Cervantes, S. M., Cárdenas, C. A., Hulcochea, M. J. C., Vázquez. E. F., Araujo, S. M. A.
Síndrome de Down y cardiopatías congénitas, un motivo de interés en el panorama
epidemiológico regional. *Dif. de la Ciencia.* 3: (2015).
- COFEPRIS, www.cofepris.gob.mx (Último acceso 29 de enero de 2019).
- Contreras, L., Rivera, L., Ángeles, A. P., Development of a UPLC-MS/MS method for
the quantification of sildenafil by DBS, and its use on pediatric pulmonary
hypertension. *BIO.* 6: 2815-2824. (2014).

- Corona-Villalobos, C., López-Corella, E. Niña con síndrome de Down e hipertensión pulmonar. *Acta Pediatr Mex.* 3: 256-264. (2018).
- Doyma, M., Tratamiento combinado de sildenafil e iloprost inhalado en pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar grave. *Arch. Cardiol.* 85: 80-90. (2015).
- Espinola, Z. N., Soto, M. E., Gómez, P. L. C., Hernández, P. G., Lupi, H. E. Cardiopatías congénitas en el síndrome Down en una población residente en la Ciudad de México. *An. Med. Mex* 60: 171-176. (2015).
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11^a ed. Secretaria de Salud. México, D.F. 433-444. (2014).
- Farmacopea de los estados unidos mexicanos. Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. 5^a ed. México, D.F. 159-177. (2014).
- FDA www.fda.gov (Último acceso 29 de enero de 2019).
- Gao, X., Ndongo, M., Cook, J., A randomized, open-label 3-ways crossover study to investigate the relative bioavailability and bioequivalence of crushed sildenafil 20 mg tablets mixed with apple sauce, extemporaneously prepared suspension (EP), and intact sildenafil 20 mg tablets in healthy volunteers under fasting conditions. *ACCP.* 4: 74-80. (2014).
- García, R., Ramírez, B., Mendiola R. C., Estabilidad fisicoquímica y biológica de captopril en formulación extemporánea. *Pediatr. Mex.* 35: 459-468. (2014).

- Gasque, J. J., Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacidos.
Conceptos recientes. Rev. Mex. Ped. 81: 183-193. (2014).
- Geiger, Ch. M., Sorenson, B., Whaley, P. Stability of sildenafil citrate oral suspension with syrspend SF. Eur. Pharm. J. 65: 31-35. (2018).
- González, A. E., Aguilar, M., Rodríguez, R., Tratamiento con sildenafil en una niña con hipertensión pulmonar: el caso de una preescolar. Rev. Mex. Ped. 76: 124-127. (2009).
- INEGI www.cuentame.inegi.org.mx (Último acceso 29 de enero de 2019).
- Juárez, H., Camacho, L., Treatment of pulmonary arterial hypertension using extemporaneous formulation of sildenafil in mexican children. Pediatr. Cardiol. 36: 1019-1023. (2015).
- Katzung, B., Chatterjee. K., Vasodilatadores y tratamiento en la angina de pecho.
En: Katzung, B., Masters, S., Trevor, A., Farmacología básica y clínica. 11ª ed. McGraw-Hill. USA. 193-198. (2010).
- Keller, R. L. Pulmonary hypertension and pulmonary vasodilators. Clin. Perinatol. 43: 187-202. (2016).
- León, C. E., Arteaga, M. P., Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en los recién nacidos. Rev. Ped. Mex. 81: 61-63. (2014).
- Leos, A., Chavarría, U., Hipertensión pulmonar: definición, clasificación, abordaje diagnóstico y actualidades en el tratamiento. Med. Univ. 8: 222-232. (2006).
- Lexicomp. Drug information handbook whit international trade names index.
21° ed. APhA. USA. 1664-1667. (2013).

- Li, Q., Liu, Z., Kolli, S., Wetz, K., Griffith, N., Poi, M. Stability of extemporaneous erlotinib, lapatinib, and imatinib oral suspension. *AM J HEALTH-SYST PHARM* 73: 1331-1337 (2016)
- Madrid, A., Restrepo, J. P. Cardiopatías congénitas. *Rev. Gastrohnp.* 15: S56-S72 (2013).
- Marín-García, J. Advances in molecular genetics of congenital heart disease. *Rev. Esp. Cardiol.* 62: 242-245 (2009).
- Melkoumov, A., Soukrati, A., Quality evaluation of extemporaneous delayed release liquid formulations of lansoprazole. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 68: 2069-2074. (2011).
- Nahata, M., Morosco, R., Brady, M., Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensión for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 63: 254-257. (2006).
- Nahata, M. C., Pediatric drug formulation: challenges and potential solutions. *Annals. Pharm.* 33: 247-249. (1999).
- Naval, N., Epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Insuf. Card.* 5: 192-196. (2010).
- Nuñez, G. F., Lopez Prats, L. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Rev. Esp. Pediatr.* 68: 415-420 (2012).
- OMS www.who.int/es/ (Último acceso 29 de enero de 2019).

- Pérez-Lescure, P., Mosquera, G. M., Latasa, Z. P., Crespo, M. D. Incidencia y evolución de las cardiopatías congénitas en España durante 10 años (2003-2012). ScienceDirect. 5: 294-301 (2018).
- PLM Diccionario de especialidades farmacéuticas. 60 ed. Inter. Sistemas. México. (2014).
- Provenza, N., Calpena, A. C., Mallandrich, M., Design and physicochemical stability studies of pediatric oral formulations of sildenafil. IJP XXX: 137201- 137206. (2013).
- Quintero, A., Caldera, A., Milano, B., Validation of an HPLC method for sildenafil citrate analysis in human plasma samples. Med. Chem. Dep. 64: 796-799. (2009).
- Ramírez, B., Rivera, L., Chavez, J. L., Stability, content uniformity and therapeutic efficacy of sildenafil extemporaneous capsules. AJPP. 6: 162-168. (2011).
- Roque, F., Rama A. C., Sousa, J. J., Piña, M. E., Development and stability assessment of liquid paediatric formulations containing sildenafil citrate. BJPS 49: 381-388 (2013).
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E., Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6a ed. PhP. USA. (2009).
- Rubens, F. J, Pozzo, M. B., Pablos, H. J. L., Calderón, J. C., Castrejón, U. R. Malformaciones cardiacas en los niños con síndrome de Down. Rev. Esp. Cardiol. España. 56: 894-899 (2003).

- Sae Yoon, A., Sawatdee, S., *et al.*, Physicochemical and microbiological stability of the extemporaneous sildenafil citrate oral suspension. *Sci Pharm.* 83: 659-670 (2015).
- Samiee-Zafarghandy, S., Smith, B., Vanden, A. J. N. Safety of sildenafil in infants. *Pediatr. Crit. Care Med.* 15: 362-368 (2014).
- Sandoval, Z. J., Jerjes-Sanchez, C., *et al.*, Mexican registry of pulmonary hypertension REMEHIP. *Arc. Cardiol. Mex.* 87: 13-17. (2017).
- Simonca, L., Tulloh, R. Sildenafil in infants and children. *Children.* 60: 1-11. (2017).
- Taketomo, C. K., Hodding J. H., Kraus, D. M., *Pediatric Dosage Handbook.* 17° ed. APhA. USA. 1258-1261. (2011).
- Varela-Ortiz, J. *et al.* Epidemiología de pacientes con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía en hospital privado de tercer nivel en México. *Rev Invest Med Sur Mex.* 4: 182:188. (2015).
- Viñals, L. F., Arrigo, G. B., Cardiopatías congénitas. Incidencia postnatal (II)*. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol. Chile.* 67: 207-210 (2002).